

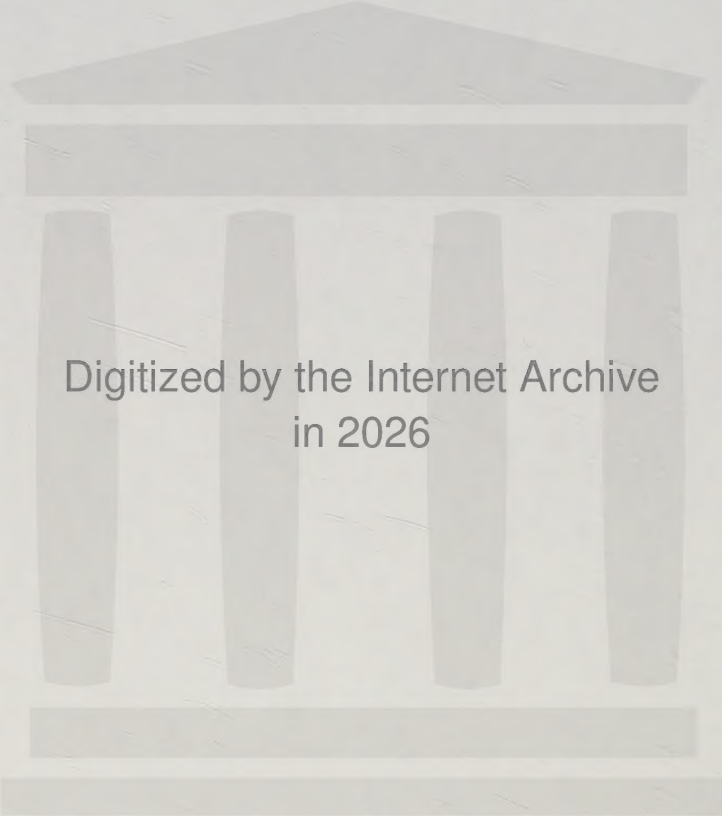
Der szintigraphisch kalte Knoten und seine diagnostische Aussagekraft

Untersuchungen zur präoperativen Diagnostik
einschließlich der Zytologie, Indikation
zur chirurgischen Intervention, Histologie
und postoperative Prophylaxe
am Beispiel von 805 Patienten
aus dem Strumaendemiegebiet
des südwestlichen Allgäus

Rolf-Rainer Krapf

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0039

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Vorstand Professor Dr.med. M. Eder

Der szintigraphisch kalte Knoten und seine diagnosti-
sche Aussagekraft.

Untersuchungen zur präoperativen Diagnostik einschließ-
lich der Zytologie, Indikation zur chirurgischen Inter-
vention, Histologie und postoperative Prophylaxe am
Beispiel von 805 Patienten aus dem Strumaendemiegebiet
des südwestlichen Allgäus.

D I S S E R T A T I O N
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilian-Universität
zu München

vorgelegt
von
Rolf-Rainer KRAPP
aus Wangen
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Permanetter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Eder

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:**

Dekan: Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.1987

INHALTSVERZEICHNIS

1.	<u>EINLEITUNG</u>	Seite
1.1.	Definition des szintigraphisch kalten Knotens	1 - 2
1.2.	Jodmangelsituation in der Bundesrepublik Deutschland und Jodbedarf	3
1.3.	Ätiologie der Struma	4 - 7
2.	<u>FRAGESTELLUNG</u>	8
3.	<u>MATERIAL und METHODE</u>	
3.1.	Untersuchte Patienten	9
3.2.	Methodik	9 -10
3.2.1.	Anamnese und klinische Untersuchung der Schilddrüse	10-11
3.2.2.	Lokale und allgemeine Beschwerden	11
3.2.3.	Schilddrüsenbefund	12-13
3.3.	Laborparameter	13
3.3.1.	Thyreoglobulin	13

	Seite
3.3.2. Thyreoglobulin und mikrosomale Autoantikörper	13
3.3.3. TSH-Rezeptorautoantikörper	14
3.3.4. Thyroxinbindendes Globulin (TBG)	14-15
3.3.5. Gesamt-T3, Gesamt-T4 (TT3, TT4)	15
3.3.6. Freies T4 (F-T4)	15
3.3.7. TSH-Bestimmung, TRH-Test	16
3.4. Szintigraphie	16-17
3.5. Ultraschalluntersuchung	17-18
3.6. Röntgenuntersuchung von Trachea und Oesophagus	18
3.7. Feinnadelaspirationszytologie	19
3.8. Histologie	20
3.9. Dokumentationsmethode	21-22
4. <u>ERGEBNISSE</u>	
4.1. Häufigkeit szintigraphisch kalter Knoten und Zuordnung zur klinischen Diagnose	23-24

	Seite
4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Pat. mit szintigraphisch kalten Knoten	24
4.3. Strumagröße und szintigraphisch kalte Knoten	24-25
4.4. Morphologische und funktionelle Einordnung szintigraphisch kalter Knoten	25-27
4.5. Sonographische Untersuchung szintigraphisch kalter Knoten	27-28
4.6. Punktionszytologische Befunde szintigraphisch kalter Knoten	28
5. <u>DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>	
5.1. Patienten Klientel	29-31
5.2. Palpationsbefunde bei nodösen Strumen	31-32
5.3. Häufigkeit szintigraphisch kalter Knoten und klinisch Bedeutung des Symptoms " kalter Knoten "	32-34
5.4. Alters- und Geschlechtsverteilung bei Pat.mit szintigraphisch kalten Knoten	34-35
5.5. Strumagröße und szintigraphisch kalte Knoten	35-36
5.6. Morphologische und funktionelle Ein- ordnung szintigraphisch kalter Knoten	36-37

	Seite
5.7. Aussagefähigkeit des sonographischen Befundes szintigraphisch kalter Knoten	38
5.8. Klinische Wertigkeit der Feinnadelaspirationszytologie bei Struma mit kalten Knoten	38-40
5.9. Vergleichende Betrachtung der Szinti-, Sonographie und Punktionszytologie des szintigraphisch kalten Knotens	40-42
5.10. Szintigraphisch kalte Knoten, Operationsindikation und Rezidivprophylaxe	42-45
6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	46-48
7. <u>ABBILDUNGEN UND TABELLEN</u>	49-60
8. <u>LITERATUR</u>	61-80
9. <u>LEBENS LAUF</u>	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

In Text, Abbildungen und Tabellen werden folgende Abkürzungen verwendet:

TT4	Gesamt L-Thyroxin
TT3	Gesamt L-Trijodthyronin
F-T4	Freies Thyroxin
TSH	Thyreoidestimulierendes Hormon
b-TSH	basales TSH
s-TSH	stimuliertes TSH
-TSH _s	Differenz stimuliertes minus basales TSH
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TRH-Test	TRH-TSH-Test
MAK	Mikrosomale Autoantikörper
TAK	Thyreoglobulin Autoantikörper
TSI	TSH-Rezeptorautoantikörper
hTg	Thyreoglobulin
FNP	Feinnadelbiopsie

1. EINLEITUNG

1.1. Definition des szintigraphisch kalten Knotens

Morphologisch umschriebene Veränderungen der Schilddrüse wie Regressionen, Adenome, Entzündungen und Malignome manifestieren sich klinisch überwiegend als Knotenbildungen. Über 90 % aller Schilddrüsenerkrankungen sollen als blande, entzündliche oder maligne Struma ohne Funktionsstörung einhergehen (90).

Als szintigraphisch kalter Knoten in einer Struma wird eine tastbare Schilddrüsenveränderung bezeichnet, die im Szintigramm mit verminderter oder fehlender Aktivitätsanreicherung zur Darstellung kommt und morphologisch im allgemeinen funktionell inaktivem Gewebe entspricht (18, 43, 90, 134).

Die Bedeutung des szintigraphisch kalten Schilddrüsenknotens liegt in seiner erhöhten Malignominzidenz begründet, die seit länger als 20 Jahren belegt ist (18, 74). Die Karzinomhäufigkeit differiert durch ein unterschiedlich zusammengesetztes selektiertes Krankengut und beträgt zwischen 5 und 15 % (11, 14, 15, 21, 56, 133). Sonographie und ultraschallgezielte Feinnadelpunktionszytologie erlauben eine wesentliche Verbesserung der Dignitätsbeurteilung (9, 21, 82, 104, 164, 188).

Die Malignomwahrscheinlichkeit erhöht sich bei szintigraphisch kalten Knoten und dem zusätzlichen Befund des sonographischen Merkmals " echoarm " oder " komplex " auf 25% (9, 21, 82).



25% der Strumaknoten mit diesem Befundmuster erwiesen sich in dem Untersuchungsgut der Arbeitsgruppe von BÖRNER (9) bei der histologischen Aufarbeitung als maligne Schilddrüsentumoren. In allen diesen Fällen ist eine weitere punktionszytologische Abklärung zwingend zu fordern. Die Sensitivität dieser Methode zur Erkennung des Schilddrüsenmalignoms liegt bei 81 %, die Spezifität bei 90 % (79).

Durch den planmäßigen Einsatz von Szintigraphie, Sonographie und einer zuverlässigen Zytodiagnostik unter Beachtung von Vorgeschichte und klinischen Befunden läßt sich bei Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten die prozentuale Häufigkeit der nicht sicher auszuschließenden Malignome auf 19 % reduzieren (136, 146, 188, 191).

1.2. Jodmangelsituation in der Bundesrepublik und Jodbedarf

Epidemiologische Studien belegen für die Bundesrepublik einen von Nord nach Süd zunehmenden Jodmangel (52, 94, 95, 124, 150, 151). Das Gebiet Westdeutschlands ordnet sich in die große Region des Mittel-, Ost- und Südeuropa umfassenden Jodmangelgebietes ein, das durch Jodverarmung der Böden, des Trinkwassers und der Luft mit Folgen für Ernährung von Mensch und Tier gekennzeichnet ist (94, 124, 150).

Die Höhe der täglichen Jodaufnahme ist für die gesunde und erkrankte Schilddrüse von entscheidender Bedeutung. Die Festlegung des physiologischen Jodbedarfs gibt Anlaß zu Kontroversen. Erwachsene benötigen zwischen 100 und 300 µg Jod pro Tag (36, 38, 83, 87, 115, 156).

Das aus dem Wasser, der Nahrung und z.T. aus der Luft stammende Jod wird als Jodid fast vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Im Blut verteilt sich das Jodid im wesentlichen auf Niere und Schilddrüse. Nachdem die Jodclearance der Nieren konstant ist, steht der Schilddrüse der renal nicht eliminierte Teil des Jodid zur Synthese der Schilddrüsenhormone zur Verfügung. Um den täglichen Jodverlust durch die Schilddrüsenhormoninkretion auszugleichen, muß die Schilddrüse 100 - 300 µg Jod täglich aufnehmen. Einen Teil des täglichen Jodbedarfs deckt die Schilddrüse durch das bei der peripheren Dejodierung von Schilddrüsenhormonen wieder frei werdende Jod.

1.3. Ätiologie der Struma

Die schon vor Jahrzehnten aufgestellte Hypothese, daß die endemische Struma der Ausdruck eines Anpassungsvorganges an den Jodmangel sei (62, 88), wird durch die Stoffwechselstudien in Endemiegebieten bewiesen (165, 166). Es besteht kein Zweifel, daß der Jodmangel die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer endemischen Struma ist (46, 167, 174), obwohl nicht jeder unter einer Jodmangelsituation eine Schilddrüsenergrößerung entwickelt (173).

Der Jodmangel ist nicht die einzige Ursache einer endemischen Struma, wie Untersuchungen in Jodmangelgebieten beweisen, in denen Strumen nicht endemisch vorkommen (12, 55, 151, 173, 174).

Es gibt auch Strumaendemiegebiete mit ausreichender Jodversorgung (12). Eine exzessive Jodzufuhr kann ebenfalls zur Ausbildung endemischer Strumen führen (129, 171).

Der Jodmangel führt über eine Thyreotropinausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen zum gleichmäßigen Wachstum aller Follikel und abhängig von der Dauer der Jodverarmung zur Entwicklung nodöser Strumen. Beim Übergang einer diffusen Struma in eine nodöse werden autochthone, thyreotropinunabhängige Faktoren diskutiert (126, 155, 168, 170,).

Die Bedeutung des Thyreotropins für die Entstehung und für das Bestehenbleiben einer endemischen Struma ist bis heute nicht eindeutig zu definieren und wird wahrscheinlich überschätzt (48, 72, 86, 106, 144, 187). Auch die Beobachtung blander Strumen mit einem niedrigen basalen TSH, das selbst nach TRH-Stimulation nicht ansteigt, ist mit der Vorstellung des TSH-induzierten Strumawachstums schwer in Einklang zu bringen (5).

Neben dem Jodmangel als Hauptursache spielen andere Manifestationsfaktoren für die Ausbildung einer endemischen Struma eine Rolle (13, 26, 68, 124, 153, 165). Die nicht durch den Jodmangel erklärbaren Aspekte der blanden Struma sind durch STUDER und RAMELLI zusammenfassend dargestellt (170).

In der Monographie "DIE ENDEMISCHE STRUMA UND DER ENDEMISCHE KRETINISMUS" von STANBIRY und HETZEL (167) wird eine Übersicht über die heutigen Vorstellungen zur Polyätiologie der endemischen Struma gegeben.

Berücksichtigt wird in einzelnen Kapiteln neben dem Jodmangel auch der Jodexzess (171). Zudem wird die Bedeutung der Goitrogene (55), der allgemeinen Ernährungsbedingungen (80), der Spurenelemente, der genetischen und anderen Faktoren hervorgehoben (36, 151, 153, 165, 186). Selbst in Ländern mit ausreichender Jodversorgung der Bevölkerung wie in den USA (131) stellt die blande Struma die häufigste Schilddrüsenerkrankung dar (178), definitionsgemäß nicht als endemische, aber als sporadische Struma.

In diesen Ländern müssen andere Faktoren bei der Entwicklung der sporadischen Struma eine Rolle spielen, die identisch sind mit den Manifestationsfaktoren der endemischen Struma (39).

In Frage kommen strumigene Substanzen oder Goitrogene (36, 55, 118). Neben den zur Therapie der Schilddrüsensfunktion verwendeten Thyreostatika gibt es Medikamente mit strumigener Begleitwirkung, wie z.B. die in der Psychiatrie verwendeten Lithiumsalze (1, 147, 176). In der Natur vorkommende strumigene Stoffe, u.a. auch Jod in hohen Dosen, werden mit der Nahrung und dem Wasser aufgenommen und führen zu einer Schilddrüsenvergrößerung, in dem sie mit der Synthese und Sekretion den Transport und Stoffwechsel der jodhaltigen Schilddrüsenhormone interferieren. Diese Strumen sind nach Ausschaltung der strumigenen Noxen meist wieder reversibel. Die Summe exogener Goitrogene im Verein mit Jodmangel und endogenen Faktoren dürfte schließlich für die Entstehung einer blanden Struma verantwortlich sein (33). Darüber hinaus müssen Hormonsynthesestörungen, sog. Dyshormonogenesen berücksichtigt werden (94, 148, 167).

Die Schilddrüsenhormonsynthese läuft in enzymatisch gesteuerten Schritten ab, von denen jeder einzelne gestört sein kann. Gestörte Syntheseschritte sind meist genetisch determiniert und können schon im Kindesalter manifest werden. Die Schilddrüse reagiert mit einer Hyperplasie auf eine unzureichende Bildung von Trijodthyronin und Thyroxin, woraus eine hypothyreote Struma resultiert. In Einzelfällen wird es schwierig sein zu entscheiden, inwieweit die Hormonsynthesestörung genetisch bedingt oder aber sekundär, z.B. bei einer chron. Thyreoiditis, aufgetreten ist (152). Insgesamt bleibt offen, inwieweit die bei der blanden Struma beschriebenen Störungen des Jodstoffwechsels primäre Ursachen oder sekundäre Effekte dieser Entwicklung darstellen (152, 169, 170).

Thyreoidea-stimulierende Immunglobuline (TSI)
kommen als weiterer Faktor für die Entwicklung
der blanden Struma in Frage (25).

Bei euthyreoten multinodulären Strumen lassen
sich überraschenderweise Autoantikörper nachwei-
sen, die auf die Thyreotropinrezeptoren der
Schilddrüse eine stimulierende Wirkung ausüben.
Allerdings definieren diese Autoren den euthyreoten
Funktionszustand nur durch periphere Hormon-
parameter. Suppressionsteste zum Ausschluß einer
funktionellen Schilddrüsenautonomie und einer
potentiellen Immunhyperthyreose werden nicht
durchgeführt (172).

Andere Autoren (10, 24) können thyreoidea-sti-
mulierende Immunglobuline für die Entwicklung
euthyreoter oder hyperthyreoter multinodulärer
Strumen nicht verantwortlich machen. Neu belebt
wird die Diskussion über die Bedeutung immuno-
logischer Faktoren für die Entwicklung einer blan-
den Struma durch den Nachweis von Immunglobuli-
nen, die das Schilddrüsenwachstum stimulieren
können (44, 45).

2. FRAGESTELLUNG

Für die Untersuchung der Patienten, die mit einem szintigraphisch sogenannten kalten Knoten - einem funktionslosen Gewebsanteil - operiert wurden, ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie häufig tritt der sog. szintigraphisch kalte Knoten bei Strumapatienten auf?
2. Findet sich der szintigraphisch kalte Knoten bei Patienten eines bestimmten Alters oder eines bestimmten Geschlechtes - gibt es eine Alters- und Geschlechtsdominanz?
3. Ist der szintigraphisch kalte Knoten an eine bestimmte Größe der Struma gebunden?
4. Wie ist der szintigraphisch kalte Strumaknoten funktionell einzuordnen?
5. Was hat der szintigraphisch kalte Knoten für einen morphologischen Hintergrund?
6. Ist eine Dignitätsbeurteilung des szintigraphisch kalten Knotens möglich und mit welchem Untersuchungsverfahren?
7. Welche klinische Bedeutung hat der szintigraphische Befund des kalten Knotens - handelt es sich um ein Symptom oder um eine selbstständige Krankheit -?
8. Erfordert der Befund des szintigraphisch kalten Knotens therapeutische Konsequenzen?

Auf der Grundlage der Beantwortung dieser Fragen sollen konkrete Richtlinien für die praktisch-klinische Tätigkeit abgeleitet, der interdisziplinäre Konsens verbessert und therapeutische Überlegungen für die postoperative Rezidiv-Prophylaxe angeboten werden.

3. MATERIAL UND METHODE

3.1. Untersuchte Patienten

Von den 1720 Patienten, die in den Jahren 1976 - 1985 im Kreiskrankenhaus Wangen wegen einer Schilddrüsenerkrankung operiert wurden, wurden die präoperativen diagnostischen Maßnahmen bei 805 Patienten an der Radiologischen Abteilung durchgeführt. Nur diese Patienten, deren komplette praeoperative Diagnostik im Hause erfolgte, wurden in der Arbeit berücksichtigt.

Die Überweisung der Patienten erfolgte durch niedergelassene Ärzte aus dem südöstlichen Baden-Württemberg und dem südwestlichen Bayern, die Zuordnung der Diagnose nach der Klassifikation der Schilddrüsenerkrankheiten der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (102).

3.2. Methodik

Die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen wurden in der nuklearmedizinischen und radiologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses 7988 - Wangen i. Allgäu durchgeführt -Chefarzt Dr. K.J. Schmidt-.

Bei den Patienten erfolgte nach anamnestischer Erhebung und klinischer Untersuchung eine gezielte In-vitro- und In-vivo-Diagnostik der Schild-

drüse, die im einzelnen abhängig von der Fragestellung aus folgenden Untersuchungen bestehen konnte:

TT4, TT3, F-T4, bas. TSH, TRH-Test, TSI, MAK, TAK, hTg, szintigraphische Untersuchung der Schilddrüse - Normscan und Übersteuerung sowie Kontrollszintigramm unter Suppressionsbedingungen -, Sonographie, Röntgenuntersuchung von Trachea und Oesophagus, FNP, zytologische Untersuchung des Punktatmaterials, Histologie.

3.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung der Schilddrüse

Anamnestisch wurde auf familiäre Strumabelastung, Zahl und Alter der Kinder wegen einer eventuellen notwendigen Jodprophylaxe, geographische Herkunft der Familie, Manifestationsalter der Schilddrüsenerkrankung, präoperative medikamentöse Behandlungsverfahren der Struma, bei Frauen auf den Einfluß der Schwangerschaften auf die Struma geachtet. Grundlage der Anamnese und Befunddokumentation war der von Schmidt und Mitarbeitern erarbeitete EDV-gerecht gestaltete Fragebogen (175). Gefragt wurde nach jodiertem Kochsalz und Medikamenten, die die Schilddrüsendiagnostik und/oder Funktion beeinflussen, wie z.B. jodhaltige Arznei- und Kontrastmittel, Derivate des Pyrazolons, der Salizylsäure, des Sulfonylharnstoffs oder des Dopamins, Lithiumsalze, Antikonvulsiva, Kortikosteroide oder Östrogene. Eine Operation der Schilddrüse, die Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen mit radioaktivem Jod oder konventionelle Röntgenbestrahlungen des Halses oder der Umgebung, z.B. wegen Hyperpalsie der Tonsillen,

des Thymus oder benigne Hauterkrankungen - Häangiomen, Akne vulgaris, Tinea capitis oder Keloiden - wurden mit Angabe des Jahres, in dem die Maßnahme durchgeführt wurde, vermerkt.

3.2.2. Lokale und allgemeine Beschwerden

Bei der Erfragung lokaler Beschwerden im Schilddrüsenbereich wurde auf Größenveränderungen der Schilddrüse, Rausperzwang, Halsdruck, Enge- und Kloßgefühl, Schluckstörungen, erschwerte Atmung, Beschwerden, die beim Tragen beengender Kleidungsstücke und auf Schmerzen, die spontan oder durch Palpation der Schilddrüse auftreten, geachtet. Die Exploration von Allgemeinbeschwerden erstreckte sich auf Veränderungen des Gewichtes unter Berücksichtigung des Appetits, der Stuhlkonsistenz- und Häufigkeit, der Pulsfrequenz und des Herzrhythmus, des Verhaltens gegenüber Wärme und Kälte und des Schlafes.

Veränderungen der Haare, des Hautkolorits, der Temperatur, des Feuchtigkeitsgehaltes, der Perspiration und Konsistenz der Haut wurden aufgezeichnet. Besonders wurde auf die Haut des Gesichtes, der Unterarme und Unterschenkel geachtet. Die Befragung nach Augensymptomen erstreckte sich auf Lidödeme, Lichtempfindlichkeit, Tränenfluß, konjunktivales Fremdkörpergefühl, Unscharfsehen und Doppelbilder. Bei der neurologisch-psychiatrischen Erhebung wurde die Aufmerksamkeit auf Myopathien, Fingertremor, Hyperkinesien oder Hypokinesien, Acroparaesthesien, Einschränkung des Gehörs, Veränderungen der Stimme und auf eine vorhandene Heiserkeit gerichtet. Depressive Verhaltensmuster, psychotische Züge, Tendenzen zur Neurose, Veränderungen des Antriebs, der Affektivität und der intellektuellen Leistungsfähigkeit wurden erfragt.

3.2.3. Schilddrüsenbefund

Die Größenbeurteilung der Schilddrüse erfolgte in Anlehnung an den Vorschlag der WHO und den der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (102). Eine nicht vergrößerte Schilddrüse mit tastbarem Knoten zählte als Struma, die Schilddrüsengröße wurde in folgende Schweregrade eingeteilt:

0	Schilddrüse nicht sicht- oder tastbar
0-I	Schilddrüse gerade eben tastbar
I	Schilddrüse vergrößert tastbar, sichtbar bei Dorsalflexion des Halses
I-II	Schilddrüse sicht- und tastbar vergrößert
II	Schilddrüse sicht- und tastbar unterschieden vergrößert
II-III	Schilddrüse entschieden vergrößert mit beginnenden Komplikationen
III	Schilddrüse sehr groß mit lokalen Stauungs- und Kompressionszeichen und/oder dystopen Anteilen

Die Halsumfangmessung erfolgte 2 cm caudal des Cricoidknorpels. Bei der Inspektion des Halses wurde auf eine Halsvenen- bzw. obere Einflußstauung bzw. auf eine Obstruktion des oberen Mediastinums -Gesichtsrötung, Schwindel, Synkope - bei Palpation auf eine diffuse oder knotige Schilddrüsenbeschaffenheit, auf regionale Lymphknoten und substernale und/oder retrosternale Strumaanteile geachtet, der Lokalbefund einschließlich der Konsistenz - weich, prall-elastisch, derb, hart, höckrig -, der Verschieblichkeit gegenüber der Umgebung beschrieben und durch eine Skizze ergänzt. An objektivierbaren Befunden bei der allgemeinen klinischen Untersuchung wurden Gewicht, Körperlänge, Blutdruck und Pulsfrequenz gemessen, Zeichen der Herzinsuf-

fizienz - Nykturie, prätibiale Ödeme und Dyspnoe - erfaßt. Augensymptome wie Lidretraktion, Chemo-sis, Exophthalmus, Lidschlußdefizit und Motilitätseinschränkung wurden vermerkt.

3.3. Laborparameter

3.3.1 Thyreoglobulin

Zur Bestimmung wurde ein kommerzieller homogener Doppelantikörper-RIA (Tg-RIA-Henning, Firma Henning, Komturststraße 58-62, 1000 - Berlin 42) verwendet. Der erste Antikörper gegen hTg stammt vom Kaninchen, als präzipitierendes zweites Antiserum dient Anti-Kaninchen-Gammaglobulin der Ziege. Der hTg-Tracer ist mit Jod-125 markiert, die hTg-Standards sind in Humanserum angesetzt. Alle Reagenzien stehen in den RIA-Kits gebrauchsfertig zur Verfügung. Bei der Durchführung des Testes sind zwei Inkubationsphasen von 16 Stunden bzw. 1 Stunde einzuhalten. Die Standardkurve wird wie die Patientenproben und die durchgeführten Kontrollseren durch Doppelbestimmung ermittelt. Die klinisch relevante Inter-Assay-Variabilität von hTg-Assays liegt in dem für die Untersuchung zuständigen RIA-Labor bei = 5%, der Normbereich bei 1-50 ng/dl.

3.3.2. Thyreoglobulin und mikrosomale Autoantikörper

Zur quantitativen Bestimmung von Autoantikörpern gegen Thyreoglobulin (Anti-hTg-Bridge) und mikrosomales Antigen (Anti-TMS-Bridge) wurde der immunradiometrische Assay von Serono verwendet (Serono-Diagnostika, Merzhauserstraße 134, 7800 - Freiburg). Als positiv im Sinne der Immunthyreopathie gelten Titer für Thyreoglobulin und Mikrosomen-Autoantikörper von 50 U/ml.

3.3.3. TSH-Rezeptorautoantikörper

Die quantitative Bestimmung der TSH-Rezeptorautoantikörper wird mit dem TRAK-Test der Fa. Henning, Berlin, vorgenommen. 50 µl Patienten- bzw. Standard- und Kontrollseren werden mit 50 µl TSH-Membranrezeptor-Suspension (15 Min. Raumtemperatur) anschließend mit 100 µl 125-Jod-TSH über 60 Min. bei 37° inkubiert. Bei Präzipitation der Rezeptoren mit PEG (Polyethylenglykol) wird bei 200 g für 20 Min. zentrifugiert, der Überstand abgesaugt, die verbliebene Radioaktivität im Röhrchen mit dem Gammazähler gemessen.

Für den TSH-Rezeptorautoantikörper-Assay gibt es keinen internationalen oder nationalen Standard. Als Bezugspunkt wurde der MRC Research Standard B.65/122 zur Bestimmung von LATS herangezogen und in Anlehnung an diesen Standard kalibriert. Die Konzentration wird mit Units TRAK/l bezeichnet.

Normbereich:	10 mU/ml
Kontrollbedürftig:	10 - 15 mU/ml
Beweisend für eine immun- reaktive Hyperthyreose	16 mU/ml

Die Sensitivität für TRAK wird bei der Immunhyperthyreose mit 75% angegeben.

3.3.4. Thyroxinbindendes Globulin (TBG)

Die direkte und quantitative Bestimmung des thyroxinbindenden Globulins (TBG) erfolgte radioimmunologisch mit dem Testbesteck TBG-RIA-Sol der Firma Henning, Berlin.

Der Normbereich betrug 17 - 28 mg/l, der untere und obere Grenzbereich 15,0 - 16,9 und 28,1 - 30,0 mg/l.

3.3.5. TT3 und TT4

Die Serumkonzentrationen von TT3 und TT4 wurden mit einem Radioimmunoassay gemessen - mit dem Testbestecken Clinical-Assay (Fa. Travenol, Nymphenburger Str. 1, 8000- München 2). Als Normwerte galten für das Gesamt-T3 110 - 200 ng% mit einem grenzwertig erniedrigten und grenzwertig erhöhten Bereich von 80 - 109 und 201 - 240 ng%.

Die Normwerte für das Gesamt-T4 lagen bei 7.0 - 12,0 µg%, der grenzwertig erniedrigte und grenzwertig erhöhte Bereich bei 5,5 - 6,9 und 12, - 14,0 µg%. Der Interassay-Variationskoeffizient beträgt für TT3 und TT4 in dem zuständigen RIA-Labor VK = 5 %.

3.3.6. F-T4

Das F-T4 wurde radioimmunologisch mit dem Testbesteck Clinical-Assay (Travenol) bestimmt. Das Patientenserum mit markiertem Jodthyroxin inkubiert, der freie Anteil durch Dialyse von der proteingebundenen Fraktion abgetrennt, durch Magnesiumausfällung konzentriert und der prozentuale Teil des freien Thyroxins berechnet.

Referenzbereich: 0,8 - 2,1 ng/dl,

Interassay-Variationskoeffizient - VK = 10%.

3.3.7. TSH-Bestimmung und TRH-Test

Die TSH-Bestimmung erfolgte radioimmunologisch. Verwendet wurden Bestecke der Firma Henning, Berlin - TSH-RIA-SOL. Die Stimulation des TSH erfolgte nach Gabe von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) überwiegend als intravenöser TRH-Kurztest. Als TRH wurde das Handelspräparat Antepan- Firma Henning, Berlin - benutzt.

Der Normbereich des basalen TSH reicht bis 3,5 $\mu\text{E/ml}$, des stimulativen 20 - 30 Min. nach i.v. Gabe von 400 μg TRH von 2,4 - 20,4 $\mu\text{E/ml}$. TRH-Test-Negativität bedeutet $\Delta\text{TSH} = 2,0 \mu\text{E/ml}$, ein Anstieg von mehr als 2,0 $\mu\text{E/ml}$ wird als positiver TRH-Test interpretiert.

Interassay-Variationskoeffizient - basales und stimulatives TSH = 10 %.

3.4. Szintigraphie

Die Szintigraphie erfolgte als Colorscan in Rückenlage ggf. in strenger Seitenlage des Patienten bei Dorsalflexion des Halses 10-30 Min. nach i.v. Applikation von 18 - 37 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Pertechnetat (0,5 bis 1 mCi) mit einem 5 "-Kristall-Scanner (Szintimat der Firma Siemens, Henkestr. 127, 8520 Erlangen).

Mit dem Lichtvisier des Scanners wurden Umriss von Hals, Kinn, die Konturen des Jugulums und der Schlüsselbeine abgetastet und ebenso wie ein lokalisierbarer Palpationsbefund mit Strichmarkierung auf dem Szintigramm eingezeichnet. Das Normalszintigramm wurde auf das Impulsmaximum, die Kollimierung auf die entsprechende Feldgröße bei einer Untergrundsubtraktion für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat von 5% eingestellt (63, 64).

Abhängig von dem Befund des Nativscans erfolgte ein Suppressions-Szintigramm nach 5-tägiger Gabe von 100 µg L-Thyroxin pro die (L-Thyroxin 100 Henning - Firma Henning, 1000 - Berlin 42) oder 7 Tage nach Einmaldosis von 2 oder 3 mg L-Thyroxin Henning - der Depot-Form des L-Thyroxins, abhängig vom Alter. Ein Suppressionstest galt als positiv bei Abnahme des ^{99m}Tc -Uptake gegenüber dem Speicherwert des Ausgangsszintigramms 50 %.

Bei einem Teil der Patienten wurde ein Übersteuerungszintigramm ohne und mit Bleiabdeckung geschrieben - überempfindlichkeitsmodulierter Scan -. Ein szintigraphisch kompensiertes autonomes Adenom liegt vor, wenn neben der erhöhten Speicherung im Knoten gleichzeitig Aktivität im paranodulären Schilddrüsengewebe zur Darstellung kommt - die Aktivitätsanreicherung im paranodulären Gewebe mehr als 20%, bezogen auf den " heißen Knoten " beträgt. Ein dekompenziertes autonomes Adenom besteht, wenn paranodulär kein speicherndes Schilddrüsengewebe simultan nachzuweisen ist - wenn im paranodulären Gewebe weniger als 10% der Restaktivität aufgenommen wird. Zwischen beiden Formen sind fließende Übergänge möglich.

3.5. Ultraschalluntersuchung

Die Sonographie erfolgte in Rückenlage in leichter Dorsalflexion der Halswirbelsäule. Zum standardisierten und reproduzierbaren Untersuchungsablauf wurden für Transversal- das Jugulum und für Longitudinal-schnitte die Medianlinie des Halses als Referenzebene festgelegt. Zur Verfügung stand seit 1982 ein Realtime-Gerät mit einem Schallkopf hoher Auflösung - 5 MHz -, Gerätetyp LS 3000 der Firma Picker, Industriestraße 15, Stuttgart 80.

Die Volumenbestimmung der Schilddrüsenlappen wurde nach dem Vorschlag von Brunn und Mitarbeitern vorgenommen, die den Schilddrüsenlappen als Rotationsellipsoid auffaßten und unter Berücksichtigung des empirisch ermittelten Korrekturfaktors von 0,479 das Volumen nach der Formel errechneten: $V = 0,479 (a \times b \times c)$; a, b und c sind die senkrecht aufeinanderstehenden maximalen Lappendurchmesser, der Isthmus bleibt bei der Breitenbestimmung unberücksichtigt. Die Präzision der Volumenbestimmung ist bei einem Variationskoeffizienten von 10 % als ausreichend anzusehen. Dies gilt auch für große Strumen, bei denen der Längsdurchmesser mit dem üblichen 5 MHz-Schallkopf von 5 cm Breite nicht bestimmt werden kann und der 3,5 MHz-Schallkopf zu verwenden ist. Die Dokumentation erfolgte auf einem Röntgenfilm, Format 18 x 24 cm, viergeteilt. Zur Befundung diente ein speziell entwickelter Dokumentationsbogen.

3.6. Röntgenuntersuchung von Trachea und Oesophagus

Trachea und Oesophagus wurden unter Durchleuchtungskontrolle mit Zielaufnahmen im sagittalen und 2. vorderen schrägen Durchmesser im Saug- und Preßversuch beurteilt, die Trachea im mittleren und unteren Halsbereich sowie im oberen Retrosternalraum, die Pars cervicalis des Oesophagus nach Gabe von zwei kleinen Schlucken einer Bariumsulfatsuspension dokumentiert. Die Untersuchung erfolgte in vertikaler Patientenposition, bei Verdacht auf obere Oesophagusvarizen nach interavenöser Applikation von 40 mg Hyoscin-N-Butylbromid (Buscopan, Firma Boehringer, 6507-Ingelheim), zusätzlich in horizontaler Lage in tiefer Expiration. Filmformat: 18 x 24 cm, zweigeteilt, hochgestellt.

3.7. Feinnadelaspirationszytologie

Die ultraschallgezielte Feinnadelbiopsie erfolgte am liegenden Patienten bei Dorsalflexion des Halses nach Desinfektion der Haut mit einer 10 ml- oder 20 ml- Einmalspritze und Kanülen der Nr. 12, 14 oder 16 unter Verwendung eines Spritzpistolengriffes zur einhändigen Bedienung.

Nach Punktion der ultraschallgezielten Läsion wurde ein Unterdruck erzeugt, die Kanüle mehrfach fächerförmig bewegt, nach Druckausgleich herausgezogen, mit Beendigung der Punktion die Kanüle und Spritze getrennt und das Punktatmaterial über die wieder aufgesetzte Kanüle auf dem Objektträger aufgetragen. Danach vorsichtiges und gleichmäßiges Ausstreichen des Tropfens mit zweitem Objektträger, Deckglas oder Kanülenschaft. Nach Lufttrocknung May-Grünwald-Giemsa-Färbung - MGG-Färbung - (109).

Zytologische Befundung:

Pathologisches Institut der Universität München -
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Eder, Thalkirchner
Straße 36, 8000 - München 16).

3.8. Histologie

Für die histologische Diagnostik war das Institut für Pathologie in 7900-Ulm, Heidenheimer Straße 59, Prof. Dr.med. E. Schairer, Dr.med. C. Worbes und Dr.med. H. Meister verantwortlich. Herr Dr.med. H. Maier von der Abteilung für Pathologie des St. Elisabethen- Krankenhauses in 7980 - Ravensburg beurteilte die intraoperativen Schnellschnitte

3.9. Dokumentationsmethode

Inhalt und Aufbau des Anamnese-und Befundblattes:

Es fanden Erhebungsbögen Verwendung, auf denen Art und Reihenfolge der Daten in einem Schema festgelegt waren. Die einzelnen waagerechten Blöcke waren vertikal untergliedert und nach den Erfordernissen der elektronischen Datenverarbeitung angelegt. Pro Patient ergaben sich bis zu 335 Einzeldaten, die sich wie folgt zusammensetzten:

1. Persönliche Daten - Patientennummer, Namen, Vornamen, Geschlecht, Geburtsdatum, Postleitzahl, Wohnort, Datum der Erstuntersuchung.
2. Anamnestische Daten - Medikamentenanamnese, Jodexposition, Operationen der Schilddrüse.
3. Subjektive Symptome in Form von lokalen und/oder allgemeinen Beschwerden.
4. Objektive Allgemeinbefunde
5. Objektive Lokalbefunde
6. Technische Untersuchungsbefunde bei der Szintigraphie der Schilddrüse und Röntgenuntersuchung der Halsweichteile.
7. Laborwerte der Schilddrüsen-in-vitro-Diagnostik.
8. Zytologische und/oder histologische Befunde
9. Schlußdiagnose

Für die abschließende Diagnose der Erstuntersuchung wurde der von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erarbeitete Diagnoseschlüssel angewendet (102). Der Erhebungsbogen wurde im Zwiegespräch zwischen Arzt und Patient ausgefüllt. Um den erforderlichen Kontakt zum Patienten herzustellen und die wesentlichen Beschwerden und Erwartungen des Patienten zu erfahren, begann das Gespräch mit offenen Fragen. In seinem weiteren Verlauf stellte der Arzt Alternativfragen, die vom Patienten mit "Ja" oder "Nein" beantwortet werden sollten. Der Arzt vermerkte in den zugehörigen Spalten eine 1 für ja und eine 0 für nein. Die konventionelle Erhebung der Anamnese und des klinischen Befundes wurde mit diesem Vorgehen durch eine standardisierte Exploration ersetzt.

Die Ergebnisse der szintigraphischen, röntgenologischen, zytologischen und histologischen Untersuchungen und die Zahlenwerte der Schilddrüsen-in-vitro-Diagnostik wurden vom Arzt in den Erhebungsbogen eingetragen. Aus der Gesamtheit aller verfügbaren Daten der Erstuntersuchung verschlüsselte der Arzt die Diagnose.

4. ERGEBNISSE

4.1. Häufigkeit szintigraphisch kalter Knoten und Zuordnung zur klinischen Diagnose

1985 wurden im Kreiskrankenhaus Wangen 1838 Patienten schilddrüsenuntersucht, bei 433 dieser Patienten fanden sich szintigraphisch kalte Knoten - bei 23,56 % -. Werden die 805 schilddrüsenoperierten Patienten zugrunde gelegt, beträgt die Inzidenz der szintigraphisch kalten Knoten 69,63 % - n = 563 Pat. -. Bei 406 von 563 Patienten waren ein, bei 125 zwei und bei 32 Patienten drei kalte Knoten nachzuweisen. (Abb. 3). 106 der Patienten zeigten gleichzeitig kalte und heiße Knoten - regionale Form der funktionellen Autonomie - 174 Patienten wiesen ausschließlich heiße Knoten - mono-, bi- und trinoduläre autonome Adenome auf.

(Abb. 1, Tab. 3)

12 Patienten mit kalten Knoten wurden bei immunreaktiver Hyperthyreose, 31 als hyperthyreote Knotenstrumen - Hyperaktivierung der Schilddrüse - Basedowifizierung - diagnostiziert. 7 mit entzündlicher Schilddrüsenerkrankung wiesen kalte Knoten auf, 21 Pat. von 30 mit Tumorverdacht und 24 von 27 Patienten mit einer Struma maligna hatten szintigraphisch kalte Knoten.

Die übrigen 368 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten wurden klinisch als blande Struma geführt. Die bisherige Definition blande Struma umfaßt eine morphologisch und pathogenetisch außerordentlich heterogene Krankheitsgruppe. Unter blander Struma wird eine Schilddrüsenvergrößerung, die nicht entzündlich und nicht maligne ist und eine euthyreote Stoffwechselsituation unterhält, verstanden (94).

Nach der " Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen (1985) " (102) - der neuen Fassung der Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, verabschiedet am 30.11.1984 in Göttingen, wurde der Ausdruck blande Struma verlassen und die Struma als Hauptsymptom von Schilddrüsenerkrankungen aufgefaßt, die der weiteren diagnostischen Abklärung bedarf (102).

4.2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Pat. mit szintigraphisch kalten Knoten

Von dem Gesamtklientel der 805 operierten Pat. waren 642 weiblichen und 163 männlichen Geschlechts. Der Geschlechtsquotient von Frauen zu Männern betrug 3,94. Das Durchschnittsalter lag bei 49.018 Jahren, der jüngste Patient war 16, der älteste 85 Jahre. 563 Patienten hatten szintigraphisch kalte Knoten, 438 weibliche und 125 männliche - Geschlechtsquotient 3,50 -.

Der Häufigkeitsgipfel lag bei beiden Geschlechtern ebenso wie beim Gesamtkollektiv im 6. Dezenium. Zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr fanden sich szintigraphisch kalte Knoten zehnmal so oft wie im ersten und achten Lebensjahrzehnt (Abb. 4).

4.3. Strumagröße und szintigraphisch kalte Knoten

Mit der Größe der Struma nahm die Zahl der kalten Knoten zu (Tab. 3). So fanden sich bei 56 Pat. mit einer Struma vom Schweregrad III in 32% (n = 18) drei, in 39% (n = 22) zwei und in

29% (n = 16) ein kalter Knoten, während bei der Struma vom Schweregrad I und I-II von insgesamt 102 Patienten 96 (94 %) einen kalten, 5 Patienten zwei (4,9 %) und nur ein Patient (0,98 %) drei kalte Knoten aufwiesen.

Am häufigsten vertreten war bei 60 %, n = 339 Patienten - der Struma-Schweregrad II, der des Schweregrades I der Struma mit kalten Knoten in 1 %, n = 5, der des Schweregrades I-II bei 17%, n = 97 und der des Schweregrades II-III bei 20 %, n = 111 (Abb. 2).

4.4. Morphologische und funktionelle Einordnung szintigraphisch kalter Knoten

Die überwiegende Mehrzahl der szintigraphisch kalten Knoten imponierte bei der feingeweblichen Untersuchung des Operationspräparates als follikuläre Adenome.

442 zeigten histologisch gemischt follikuläre
Strukturen,

75 vorwiegend mikrofollikuläre

46 vorwiegend makrofollikuläre.

Bei den 280 Patienten mit einer regionalen funktionellen Autonomie, die bei 106 Patienten gleichzeitig mit szintigraphisch kalten Knoten auftrat, fanden sich bei 62 Patienten (22 %) mikrofollikuläre, bei 199 (71 %) gemischt follikuläre, bei 19 (7 %) onkozytäre Adenome.

Bei 474 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten (84 %) wurden regressive Veränderungen wie Zystenbildungen, Blutungen, Nekrosen, Fibrosierungen, Hyalinisierungen und Verkalkungen nachgewiesen. 142 Patienten (25 %) zeigten außerdem lymphozytäre Begleitentzündungen.

Die 24 Schilddrüsenmalignompatienten - 4,26 % der 563 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten - 563 Patienten entsprechen 100 % - erwiesen sich als

11 follikuläre Karzinome

2 papilläre Karzinome

2 medulläre Karzinome

5 anaplastische Karzinome

1 Haemangioendotheliom

3 Metastasen (primäres Bronchial-, Mamma-,
und Nierenkarzinom)

Funktionell ergab sich folgende Aufteilung des Patientenklintels:

341 Patienten (61 %) hatten eine eumetabole Stoffwechsellaage mit TT3, TT4, FT4 in altersabhängigen Normbereichsgrenzen, abgesichert durch den TRH-Test, 55 Patienten (9,8 %) ein TSH-Suppressionssyndrom - eine Euthyreose mit negativem TRH-Test.

134 Patienten (23,8 %) zeigten eine hyperthyreotische Hormonproduktion mit TRH-Test-Negativität, überhöhten TT3, TT4 und zum Teil FT4-Werten.

Bei 36 Patienten (6 %) waren keine TRH-Teste durchgeführt worden, sprachen aber TT3 und TT4 für euthyreote Regulationsverhältnisse.

4.5. Sonographische Untersuchung von Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten

Seit 1982 wird im Kreiskrankenhaus Wangen mit einem Realtime-Scanner - 5 MHz-Schallkopf - parallel zur Szintigraphie die Sonographie der Schilddrüse bisher bei über 4000 Patienten durchgeführt. Von 805 schilddrüsenoperierten Patienten wurden präoperativ 313 sonographiert. 309 zeigten herdförmige Veränderungen und nur 4 Patienten eine homogene Gewebetextur.

Von diesen 309 Patienten (309 = 100 %) waren szintigraphisch nur bei 224 Patienten (72 %) kalte Knoten darzustellen. Besonders sonographisch dorsal gelegene Herdbefunde ließen sich szintigraphisch aufgrund der Überlagerung bildgebender Impulse häufig nicht erfassen.

Als sonographisch herdförmiges Echomuster galt eine umschriebene echofreie, echointensive mit dorsaler Schallauslöschung, echoreiche und echoarme Struktur oder ein entsprechender Mischbefund. Die Darstellung von Herdbefunden erfolgte nach Anzahl, Lage, Größe und Kontur der Binnenstruktur. Die sonographischen Herdbefunde der 309 Patienten setzten sich wie folgt zusammen:

7 % (n = 16) hatten echofreie, glatt berandete, rundliche Areale mit einem Durchmesser von 1 cm und größer und 59 % (n = 132) Knoten mit echoreichem, echogleichem und liquidem Schallmuster - gutartige Schilddrüsenerkrankungen - Strumen mit Einfachzysten bzw. regressiven Veränderungen -.

34 % der Patienten (n = 76) zeigten eine echoarme und echofreie Gewebetextur. 39 Patienten hatten regionale funktionelle Autonome, 27 Strumen mit Regressionen, 7 Schilddrüsenmalignome.

4.6. Punktionszytologische Befunde der szintigraphisch kalten Knoten

In den Jahren 1976 - 1985 wurden im Kreiskrankenhaus Wangen bei 3768 Patienten Aspirationspunktionen, seit 1982 ultraschallgezielt, durchgeführt. Bei den 805 schilddrüsenoperierten Patienten erfolgten zur Eingrenzung der Dignität 506 Feinnadelbiopsien, zu etwa 90 % unter der Indikation einer Struma nodosa und zu 10 % wegen diffuser Parenchymerkrankungen. Als absolute Kontraindikation galt eine Blutgerinnungsstörung. Bei 12 % der Patienten wurden in gleicher Sitzung zwei verschiedene Areale punktiert, die bei 7 % der Patienten bilateral lagen. Die Punktionen verliefen komplikationslos mit Ausnahme von 8 Patienten, die in 7 Fällen ein klinisch asymptomatisches subkapsuläres Schilddrüsenhaematom entwickelten. In einem Fall trat eine ca. 2 Tage anhaltende erschwerte Atmung auf. Zumeist wurden die Punktionen als schmerzfrei empfunden, mitunter aber ein dumpfes Druckgefühl angegeben. Der punktionszytologische Befund sprach bei 11 Patienten für ein Malignom, bei 9 Patienten für einen primären malignen Schilddrüsentumor, bei 2 Patienten für Metastasen einer extrathyreoidalen Neoplasie. Bei 26 Patienten wurde aufgrund eines unklaren zytologischen Befundes eine Wiederholungsuntersuchung notwendig, die bei 17 Patienten für einen adenomatösen Umbau sprach. 9 Patienten wurden dem Chirurgen zur histopathologischen Abklärung überwiesen, nachdem 4 Patienten den zytologischen Befund einer follikulären Neoplasie zeigten und bei 5 Patienten die Klinik suspekt war auf ein malignes Schilddrüsenwachstum.

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. Patienten Klientel

Die Untersuchungen erfolgten in einem Jodmangelgebiet II - III Grades. Der Jodmangel wird in verschiedene Grade, von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie wie folgt eingeteilt (74, 162).

Grad I : Endemische Strumagebiete mit einer täglichen Jodausscheidung von mehr als 50 μg pro Gramm Kreatinin im Urin. Bei diesem Jodmangel kann mit einer für die normale geistige und physische Entwicklung ausreichenden Schilddrüsenshormonversorgung gerechnet werden.

Grad' II : Endemische Strumagebiete mit einer mittleren Urinjodausscheidung zwischen 25 und 50 μg Jod pro Gramm Kreatinin. Unter diesen Bedingungen kann es zu einem Schilddrüsenhormonmangel kommen. Es besteht ein Hypothyreoserisiko, aber keine offenkundige Kretinismus-Endemie.

Grad III : Endemische Strumagebiete mit einer mittleren Urinjodausscheidung von weniger als 25 μg Jod pro Gramm Kreatinin. Für die Bevölkerung besteht ein erhebliches Risiko bezüglich des endemischen Kretinismus.

Quantifizierende Angaben zum Ausmaß des Jodman-
gels liegen u.a. vor für Freiburg, München, Pei-
ting, Tübingen und Ulm (65, 140, 163).
Bei 13-15-jährigen Schülern wurden in diesen Or-
ten Urinjodausscheidungen unter 25 µg pro Gramm
Kreatinin direkt chemisch gemessen. Die höchsten
indirekt ermittelten Werte für die genannten Orte
werden für Ulm angegeben. Dort wird für Erwachse-
ne mit einer Struma die höchste tägliche alimen-
täre Jodaufnahme mit 62,5 +/- 40,6 µg, die höch-
ste tägliche Urinjodausscheidung mit 42,3 +/-
31,6 µg indirekt berechnet (162).

Die Untersuchungen sind aus einem Strumaendemie-
gebiet, wo Veränderungen der Schilddrüse im all-
gemeinen weniger Beachtung geschenkt wird als in
endemiefreien Gebieten. Dies gilt sowohl für den
Patienten als auch für den Arzt. Außerhalb eines
Strumaendemiegebietes wird ein kalter Knoten -
das chron. schlechte Gewissen des Thyreologen -
skeptischer beurteilt als im Endemiegebiet (56,
190).

Die Untersuchungen sind aus einem ländlichen Ge-
biet. Vom Untersuchungsort weit entfernt wohnende
Patienten zeigen meist schwerere Krankheitsbilder
als Patienten, die die Untersuchungsstelle leicht
erreichen können (141). Im südbadischen Stru-
maendemiegebiet nimmt die Größe der Struma zu, je
kleiner der Wohnort des Patienten ist (13, 124).

Besondere Beachtung verdient die Einschätzung der
Struma, die im Untersuchungsgebiet als "Blähhals"
oder euphemistisch als "Allgäuer Sportabzeichen",
Erbstück der Eltern, angesprochen bzw. vernied-
licht und von der Bevölkerung und manchen ihrer
Ärzte nicht als krankhaft angesehen wird (75,
173).

Die Struma wird als eine normale Begleiterscheinung des Lebens im Allgäu betrachtet, wobei die relativ häufigen Komplikationen der früher fast ausschließlich operativ behandelten Patienten vielfach noch zu einer Ablehnung der konservativen Therapie und gelegentlich diagnostischer Bemühungen führen (173).

Das Auftreten der endemischen Struma im Allgäu wird mit der Bodenbeschaffenheit in Beziehung gesetzt. Im Vordergrund der Überlegung steht die auffällige Koinzidenz zwischen Kropfhäufigkeit und Gebirgen. Im Allgäu, das einer eiszeitlichen Erosion durch Gletscher und geologisch von mehreren Eiszeiten geprägt worden war, wurde die jodtragende Bodenschicht mit der Gletscherschmelze weggeschwemmt, so daß ein extremes Jodmangelgebiet entstehen konnte (94, 124, 150).

Seine landwirtschaftliche Nutzung erfolgt überwiegend als Dauergrünland, das in erheblichem Umfang mit Gülle gedüngt wird und der Milcherzeugung dient. Goitrogene in der Milch werden als ätiologisches Moment bei der Strumaentstehung immer wieder diskutiert (55). Die Rolle pflanzlicher Goitrogene in den Nahrungsmitteln ist für die endemische Struma des Menschen bis heute nicht geklärt (12, 35, 55, 118). Filtrierbare und hitzelabile Goitrogene wurden im Trinkwasser bei Mensch und Tier nachgewiesen (116, 117).

5.2. Palpationsbefunde bei nodösen Strumen

Während die Größe der Schilddrüse teilweise schon inspektorisch zu beurteilen ist, wird für die Feststellung der Organbeschaffenheit die Palpation notwendig. Der Tastbefund kann von ventral oder dorsal erhoben werden (94, 152).

Es hat sich als günstig erwiesen, die Palpation hinter dem sitzenden Patienten stehend vorzunehmen. Dabei wird für jeden Seitenlappen die Ausdehnung in cranio-caudaler Richtung, die Breite und möglichst auch die Dicke sowie die Breite und Dicke des Isthmus abgeschätzt. Knoten sollten nach Lage, Zahl und Größe skizziert, schmerzhaftere Areale abgegrenzt werden.

Bei dieser Untersuchung lassen sich extrathyreoidale Knoten, z.B. Lymphknoten, erfassen und die Halsvenen beurteilen (138). Palpatorisch kann ein Pulsieren, auskultatorisch ein Schwirren der Schilddrüse nachgewiesen werden.

Die Aussagekraft der Palpation der Schilddrüse am Lebenden ist eingeschränkt und entspricht nicht den operativ und autopsisch erhobenen Befunden. In Schilddrüsen mit palpatorisch diagnostizierten Solitärknoten sind intraoperativ und histologisch meist mehrere Knoten nachzuweisen (161, 181).

5.3. Häufigkeit und klinische Bedeutung des Symptoms szintigraphisch kalter Knoten

Zur Häufigkeit der Knotenbildung bei Strumen gibt es keine systematischen Untersuchungen. Im Krankengut der Medizinischen Klinik der Universität München ist etwa die Hälfte der vergrößerten Schilddrüsen palpatorisch nodös (138). Aus Befunden von MENG und Mitarbeitern (123) läßt sich errechnen, daß die Struma nodosa bei 2191 Patienten einen Anteil von 40 % ausmachte. Für die Klinik ist es wichtig zu wissen, wie häufig sich eine Struma maligna hinter einem szintigraphisch kalten Knoten verbirgt. Bei dem vorausgewählten Krankengut können über die absolute Häufigkeit des kalten Knotens und des Schilddrüsenmalignoms, bezogen auf die Gesamtbevölkerung,

keine Angaben gemacht werden. Von 805 schilddrüsenoperierten Patienten hatten 563 (69,63 %) szintigraphisch kalte Knoten. Vergleichbare Literaturangaben liegen zwischen 31 und 87 % (17, 123, 138, 191). Statistische Angaben zur Häufigkeit der Struma nodosa bei Morbus Basedow oder einer Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow sind so gut wie nicht verfügbar.

Im untersuchten Krankengut fand sich bei insgesamt 32 % der Patienten dieser Krankheitsgruppe (n = 37) eine Struma nodosa, in einer anderen Arbeitsgruppe lag der Prozentsatz bei 25 % (138). Von insgesamt 280 Patienten mit regionaler funktioneller Schilddrüsenautonomie hatten 38 % (n = 106) kalte Knoten, während bei Schilddrüsenentzündungen 11 % (n = 61) kalte Knoten zum Nachweis kamen.

24 (4,25 % von 563 Patienten (100%) mit szintigraphisch kalten Knoten der 27 Schilddrüsenmalignompatienten wiesen szintigraphisch kalte Knoten auf. Der Befund des szintigraphisch kalten Knotens entwickelt sich im Strumaendemiegebiet bei etwa 30 % der Knotenstrumen (18, 114). Für die Bundesrepublik Deutschland gibt es Untersuchungen, nach denen lediglich 0,4 % der kalten Knoten eines unausgewählten Krankengutes malignen Schilddrüsentumoren entsprechen (94), in dem ausgewählten Krankengut einer chirurgischen Klinik waren es 3,3 % (14). Die Malignomhäufigkeit schwankt in der Literatur unter den operierten Strumen zwischen 0,98 - 7,2 % (94). 25 - 30 % der malignen Schilddrüsentumoren stellen sich nicht als kalte Knoten dar (82, 132). Wahrscheinlich handelt es sich hierbei in einem hohen Prozentsatz um kleine papilläre Karzinome, die als Zufallsbefunde bei Operationen von Knotenstrumen entdeckt wurden.

Das Konzept des kalten und heißen Knotens wird heute mit erheblichen Vorbehalten interpretiert: " Warme und kalte Knoten sind nicht zwei grundsätzlich verschiedene Entwicklungsformen des euthyreoten Kropfes. Die Trennung ist künstlich und erfolgt durch die Schilddrüsenszintigraphie. Es besteht ein fließender Übergang der Aktivität von kalten zu warmen Knoten " (155). Die Unterscheidung heißer und kalter Knoten ist wahrscheinlich eher willkürlich als wissenschaftlich (64, 74, 143).

Unter den Bedingungen eines unterschiedlichen Jodangebotes (91) oder verschiedener Radionuklide und unter dem Einfluß der zwischen Verabreichung des Isotops und der Szintigraphie verstrichenen Zeitspanne kann aus einem heißen ein kalter Knoten werden (125, 126).

Der kalte Schilddrüsenknoten hat in der neueren Literatur von seinem Schrecken verloren. Sein alleiniger Nachweis entspricht lediglich einem szintigraphischen Befund bei knotig umgebauter Schilddrüse und erfordert für die Diagnose der vorliegenden Schilddrüsenkrankheit weitere Maßnahmen mit dem Ziel, das morphologische Substrat des Knotens abzuklären (14, 15, 148, 158).

5.4. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten

Von 805 Patienten waren 642 weiblich und 163 männlich. 563 Patienten (70 %) wiesen szintigraphisch kalte Knoten auf, 438 weibliche (54 %) und 125 männliche (16 %). Analog zum Geschlechtsverhältnis aller anderen Schilddrüsenkrankheiten kommt der kalte Knoten bei Frauen 3,5 mal häufiger vor als bei Männern. Ein ähnliches Geschlechtsverhältnis für den kalten Knoten geben andere Autoren an (17, 18). Aufgelistet nach

Altersgruppen fanden sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Bei den kalten Knoten ist ein deutlicher Altersanstieg feststellbar (Tab. 2). Mit dem Alter nimmt auch der Anteil der kalten Knoten an den Knotenstrumen zu. Bei weiblichen und männlichen Patienten liegt der Häufigkeitsgipfel im 6. Lebensjahrzehnt (Tab. 2). Nach Horst (85) ist der Befund "kalter Knoten" bei einem jüngeren Patienten von besonderer Bedeutung bezüglich der Indikation zur Operation, da bei den unter 35 Jahre alten etwa 38%, bei den über 35-jährigen nur etwa 19% histologisch maligne Veränderungen im kalten Knoten aufweisen.

Unter 2410 Schilddrüsenmalignomen einer Sammelstatistik von CAMPBELL et al. (30) sind aber nur 6,1 % der Patienten jünger als 35 Jahre. Auch bei unserer allerdings kleinen Zahl maligner kalter Knoten ist von 24 Patienten keiner jünger als 30 Jahre. Die aufgezeigte Diskrepanz hat möglicherweise regionale Ursachen. Die Malignomrate wächst in unserem Krankengut stetig mit dem Alter an, einerlei ob die Struma maligna auf das gesamte Schilddrüsenpatientengut, auf die Knotenstruma oder auf die kalten Knoten bezogen wird (Tab. 2).

5.5. Strumagröße und szintigraphisch kalte Knoten

Mit der Größe der Struma wächst die Zahl der kalten Knoten und die Malignomrate stetig an. Vielfach wird die Meinung vertreten, daß der solitäre kalte Knoten besonders malignomgefährdet ist (74, 121, 152, 181). In unserem Krankengut fand sich ebenso wie bei anderen Autoren kein signifikanter Unterschied in der Malignomrate des solitären und multiplen kalten Knotens (14, 17, 191).

Nach MAISEY et al (114) soll die Struma multinodosa mit einem szintigraphisch dominierenden kalten Knoten wie ein Solitärknoten behandelt werden - von seinen 54 Malignompatienten hatten 20 einen kalten Solitärknoten und 34 eine multinodöse Struma.

Ohnehin ist eine klinische Unterscheidung beider Knotenarten problematisch (3, 158, 161, 166).

5.6. Morphologische und funktionelle Einordnung szintigraphisch kalter Knoten

Aus der Struma diffusa mit reichlich Colloid entwickelt sich über eine Struma diffusa colloides mit spärlich Colloid die Struma nodosa, die als Endstadium eines Umbauprozesses mit hyperplastisch-adenomatösen und/oder degenerativ-zystischen Knoten anzusehen ist (41). In vielen Fällen kann bei histologischer Aufarbeitung des Operationsmaterials keine morphologische Differenzierung zwischen hyperplastischer Knotenbildung oder adenomatöser Hyperplasie vorgenommen werden (17, 107, 121). Die überwiegende Mehrzahl des feingeweblich untersuchten Resektatmaterials der Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten imponierte als follikuläre Adenome. Bei 474 Patienten (84 %) wurden regressive Veränderungen wie Zystenbildung, Blutungen, Nekrosen, Fibrosierungen, Hyalinisierungen und Verkalkungen nachgewiesen. 142 Patienten (25 %) zeigten außerdem lymphozytäre Begleitentzündungen. Nach Börner und Mitarbeiter finden sich bei der klinischen Diagnose einer Struma nodosa bei pathologisch-anatomischer Untersuchung in situ bis zu 50 % mehrere knotige Veränderungen (18). Palpatorisch völlig unauf-

fällige Schilddrüsen zeigen bei makroskopischer Beurteilung von Serienschnitten in etwa 50 % Knoten bis zu einem Durchmesser von 7,5 cm. In 37 % finden sich multiple Knoten, in 12 % Solitärknoten (127).

Bei 24 Patienten erwiesen sich die szintigraphisch kalte Knoten histologisch als maligne Tumoren.
(4,26 %, n = 563).

Die Malignomhäufigkeit schwankt in der Literatur unter den operierten Strumen zwischen 0,98 bis 7,2 % (94). Im Autopsiematerial liegt die Häufigkeit des Schilddrüsenkarzinoms bei weniger als 1 % aller Malignome, bei gezielter Untersuchung werden okkulte papilläre Karzinome in bis zu 1,79 % aller Sterbefälle gefunden (107).

Für unser Strumaendemiegebiet ergibt sich bei Berücksichtigung der unterschiedlich nachgewiesenen Karzintypen eine positive Korrelation mit der Häufung follikulärer Karzinome - 1,95 % (11 Patienten). Auf die unterschiedliche Praevalenz des Schilddrüsenkarzinoms zwischen Endemie- und Nichtendemiegebieten ist wiederholt hingewiesen worden (26, 32, 108). Für das bayerische Strumaendemiegebiet ergibt sich beim Vergleich mit Nichtendemiegebieten und Regionen jahrzehntelanger Jodprophylaxe ein Überwiegen der prognostisch ungünstigeren Karzinomformen mit 45% follikulären, 26% anaplastischen und 24 % papillären Karzinomen (26, 108).

Häufigkeitsverschiebungen der histologischen Typen unter der Jodsalzprophylaxe zu den prognostisch günstigeren Formen wurden mehrfach beschrieben (26, 93, 177, 183).

5.7. Aussagefähigkeit des sonographischen Befundes szintigraphisch kalter Knoten

Bei der Struma nodosa läßt sich mit der Sonographie ebenso wie mit der Szintigraphie abgesehen von einer einfachen Zyste keine eindeutige Diagnose bezüglich der Dignität des Knotens stellen (9, 15, 113, 135, 188).

Zur differentialdiagnostischen Abklärung sind weiterführende Verfahren, vor allem die FNP mit Zytodiagnostik notwendig. (45, 46, 92, 109, 138, 146)

Sicher kann gesagt werden, daß durch die Sonographie häufig erst der knotige Umbau zu erkennen und die Sonographie der Szintigraphie beim Nachweis umschriebener strumöser Parenchymveränderungen überlegen ist.

Im untersuchten Krankengut ließen sich von 219 Patienten mit einem sonographisch gesicherten Herdbefund nur bei 144 (66 %) dieser Patienten szintigraphisch kalte Knoten darstellen.

Bei 75 Patienten (34 %) war das Radionuklidverteilungsmuster im Szintigramm unauffällig, bei 48 Patienten (22 %) der Tastbefund normal, stellten die knotigen Veränderungen einen Zufallsbefund dar. Die Kombination Palpation-Sonographie ist der Kombination Palpation-Szintigraphie beim Nachweis eines Strumaknotens überlegen (9, 15, 113, 135, 188).

5.8. Klinische Wertigkeit der Feinnadelaspirationszytologie bei Struma mit kalten Knoten

Die FNP ist wegen der relativ einfachen Handhabung weit verbreitet (46). Der kalte Knoten sollte grundsätzlich zweimal aus unterschiedlichen Richtungen und in der Umgebung an verschiedenen Stellen punktiert werden.

Diese rasterartige Punktionstechnik findet ihre Grenzen, mehr als 4 Punktionen aus einem Schilddrüsenlap-
pen sind einem Patienten nicht zuzumuten (45).

Aus zahlreichen Veröffentlichungen der letzten Jahre (9, 15, 21, 56, 92, 104, 109, 128, 146, 171) wird deutlich, daß die Schilddrüsenzytologie eine hohe Treffsicherheit besitzt, so daß sie heute routinemäßig Anwendung in der Diagnostik von tumorösen Schilddrüsenveränderungen und Schilddrüsenentzündungen findet. Oft ist aber unklar, mit welcher Sicherheit die einzelne Schilddrüsenenerkrankung zytologisch diagnostiziert werden kann. Zu den zytologisch sicher zu diagnostizierenden Schilddrüsenenerkrankungen gehören regressiv veränderte Schilddrüsenknoten, die granulomatöse Thyreoiditis De Quervain, undifferenzierte Karzinome, die papillären und weniger differenzierten follikulären Karzinome, die medullären Karzinome, Metastasen und Sarkome (56, 79, 104, 128, 171, 181).

Die Abgrenzung der Hashimoto-Thyreoiditis vom malignen Lymphom kann zytologisch sehr schwierig sein. Eine sichere Aussage zur Dignität ist nicht möglich bei hochdifferenzierten follikulären Karzinomen und follikulären Adenomen sowie bei den onkozytären Tumoren, so daß man sich mit dem Begriff der follikulären Neoplasie oder follikulären Proliferation bzw. des Onkozytoms behelfen muß (21, 56, 104, 109, 181).

In der Literatur werden 6,6 bis 9,6 % falsch negative bzw. bis zu 5% falsch positive Ergebnisse angegeben (74, 79, 92, 110). Die relativ hohe Rate falsch negativer Befunde hat ihre Ursache zum Teil in mikroskopisch kleinen malignen Tumoren - Durchmesser bis zu einer Größe von 15 mm - die punktionszytologisch nicht faßbar

sind und häufig zufällig bei der mikroskopischen Beurteilung des Schilddrüsenresektates entdeckt werden (16).

Als weiterer Grund für die hohe Quote falsch negativer Resultate - Fehlpunktionen - gilt die Feststellung von GEORGII (58), daß nur 73 % der von ihm zytologisch und histologisch untersuchten Karzinome in präoperativ nachgewiesenen kalten Knoten lokalisiert waren.

Besonders problematisch ist die Dignitätsbeurteilung onkozytärer Tumoren, die als zelluläre Varianten der follikulären Adenome und Karzinome eingeordnet werden. Bei zytologischem Nachweis von Onkozyten fordern einige Arbeitsgruppen grundsätzlich eine operative Klärung (56), bei zytologischen Befunden einer onkozytären Neoplasie ist zwingend die Indikation zur Operation gegeben (45, 46). Auch problematisch ist die Dignitätsbeurteilung follikulärer Neoplasien (46, 109). Die Validität der Feinnadelaspirationszytologie konnte in unserem Krankengut durch die Übereinstimmung von Zytologie und Operationshistologie in 8 Fällen belegt werden - der bei 6 Patienten dringend geäußerte Verdacht auf ein primäres Schilddrüsenmalignom und bei 3 Pat. auf Metastasen fand histologisch seine Bestätigung-.

5.9. Vergleichende Betrachtung der Szinti-, Sonographie und Punktionszytologie des szintigraphisch kalten Knotens

Szinti-, Sonographie und Punktionszytologie weisen einen unterschiedlichen Stellenwert bei der Beurteilung szintigraphisch kalter Strumaknoten

auf. Die szintigraphische Untersuchung erlaubt eine Aussage zur Funktions-Topographie. Die Sonographie hat den Vorzug der hohen Detailauflösung und bietet damit Informationen zur Morphologie, Größe, Ausdehnung und Lagebeziehung des Knotens zur Kapsel, den großen Halsgefäßen, zum N. recurrens, zu den Nebenschilddrüsen und den Nachbarorganen. Alle drei Methoden sind keine konkurrierenden, sondern komplementäre Untersuchungsverfahren.

Der szintigraphisch "kalte" Knoten ist als malignitätsverdächtig zu betrachten. Allerdings ist die Spezifität dieses Befundes mit ca. 10 % nur gering (9, 79), da sich außer einem Malignom hinter einem derartigen Herdbefund auch Zysten, regressive Veränderungen, follikuläre Adenome oder fokale Entzündungen verbergen können.

Gegenüber der Szintigraphie bietet die Sonographie eine wesentlich höhere Detailauflösung. Maligne Läsionen stellen sich sonographisch typischerweise mit solidem-echoarmen Reflexmuster und unregelmäßiger Randbegrenzung dar (9, 21, 113, 188).

Die Spezifität einer derartigen Echostruktur für maligne Veränderungen ist mit ca. 25 % gering (7, 79). Differentialdiagnostisch muß an follikuläre Adenome, regionale Autonomien, fokale Thyreoiditiden, organisierte Blutungszysten und an regressive Veränderungen gedacht werden (9, 11, 15, 21, 113, 135, 188).

Allerdings ist anzumerken, daß die Spezifität des sonographischen Merkmals "Echoarmut" für ein Schilddrüsenmalignom etwa 2-3 mal höher ist als die Spezifität des szintigraphischen Merkmals "Speicherdefekt" (9, 79).

Entscheidend zur Beurteilung der Malignität bzw. der Dignität von verdächtigen Schilddrüsenläsionen ist die Zytologie. Unter optimalen Bedingungen kann die Punktionszytologie mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils ca. 90 % zur Klärung der Malignität bzw. Dignität von Schilddrüsenläsionen beitragen (128, 129). Trotz der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten muß aber die Regel gelten, daß bei klinischem Malignomverdacht, auch wenn Szinti-, Sonographie und Zytologie gegen Malignität sprechen, in jedem Fall eine histologische Klärung anzustreben ist.

Bei echonormal und echodichten Knoten mit regelmäßiger Begrenzung fanden wir im untersuchten Patientenkollektel kein Schilddrüsenmalignom. Zu gleichen Ergebnissen kamen andere Arbeitsgruppen (9, 11, 21, 113). Demgegenüber ist die Kombination von sonographischer Echoarmut bei szintigraphischem Speicherdefekt als suspekt auf ein Malignom anzusehen (9). Bei der Würzburger Arbeitsgruppe um BÖRNER (9) erwiesen sich 25 % der Strumaknoten mit einer solchen Befundkonstellation bei der histologischen Aufarbeitung als maligne Schilddrüsentumoren. Bei dem untersuchten Klientel des Kreiskrankenhauses Wangen hatten von 76 Patienten mit diesem Untersuchungsergebnis 7 Schilddrüsenmalignome.

5.10. Szintigraphisch kalte Knoten, Operationsindikation und Rezidivprophylaxe

Anhand der retrospektiven Analyse des Krankengutes von 805 Patienten, die wegen unterschiedlicher Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden, konnte der Wert der Szinti-, Sonographie und Feinnadelpunktion für die Stellung der Operationsindikation herausgestellt werden.

Durch die verbesserte Diagnose sollte sich zukünftig die Häufigkeit von Operationen aus diagnostisch-prophylaktischer Indikation verringern lassen. Ein wichtiger Gesichtspunkt bei der praeoperativen Diagnostik ist die verbesserte Lokalisation von operationsbedürftigen Schilddrüsenläsionen durch die Kombination von Szinti- und Sonographie. Die Sonographie erlaubt gegenüber der Szintigraphie auch eine Beurteilung der Tiefenausdehnung, so daß dem Chirurgen vor einer geplanten Schilddrüsenoperation Lokalisation und Ausmaß von herdförmigen Organläsionen mitgeteilt werden kann (57, 136).

Die Operations-Strategie läßt sich detaillierter planen, ein funktionsorientiertes Vorgehen wäre damit nicht ausschließlich vom intraoperativen Befund abhängig (57, 103, 164).

Für eine kombinierte Anwendung von Szinti-, Sonographie und Aspirationszytologie spricht die damit möglich gewordene weitgehende Abklärung des Malignomverdachts, so daß die Operation unter Schnellschnittbedingungen in Thyreoidektomie-Bereitschaft vorgesehen werden kann (15, 57, 135,

146). Anhand der retrospektiven Analyse des Krankengutes von 805 Patienten, die wegen unterschiedlicher Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden, konnte insbesondere bei der Auswertung der Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten der Wert der Szinti-, Sonographie und FNP für die Stellung der Operationsindikation herausgestellt werden. Auf diese Weise lassen sich Zweiteingriffe, die mit einer höheren Komplikationsrate behaftet sind, vermeiden (103).

Zwingende Indikationen zur Schilddrüsenoperation waren:

1. Autonome Adenome mit hyperthyreotischer Hormonproduktion bei 126 Patienten.

2. Immunhyperthyreosen bei 37 Patienten.
3. Hyperthyreote Knotenstrumen bei 45 Patienten.
4. Tumorverdacht bei 30 Patienten.
5. Struma maligna bei 5 Patienten.
6. Gravierende mechanische Beeinträchtigung von Trachea, Oesophagus und Gefäßen mit klinischer Kompressionssymptomatik bei 297 Patienten.

Relative Op-Indikationen waren:

1. Autonome Adenome mit eumetaboler Stoffwechsellage bei 154 Patienten.
2. Schilddrüsenentzündungen und regressive Veränderungen bei 61 Patienten.
3. Kosmetische Indikation bei 28 Patienten.

Bei der " Regenerationskraft der Schilddrüse " sind Strumarezidive nach subtotaler Resektion bei fehlender Rezidivprophylaxe vorprogrammiert. Die sehr unterschiedlichen Angaben zur Häufigkeit von Rezidivstrumen (86, 97, 137, 145, 157) deuten auf inhomogene Kollektive, regionale Unterschiede und Einflüsse hin. Seit der Einführung der generellen Rezidivprophylaxe ist die Zahl der Rezidive geringer geworden (20, 59, 83, 86, 170). Die bei genereller Metaphylaxe und guter Compliance auftretenden Rezidive lassen daran denken, daß in diesen Fällen dem alimentären Jodmangel und dem TSH nicht die entscheidende pathogenetische Bedeutung zukommt (137, 182).

Nach jeder ausgedehnten Resektion von Schilddrüsengewebe besteht für 4-8 Wochen eine passagere präklinische Hypothyreose (157, 182). Deshalb wurde vorgeschlagen, diese Phase sicherheitshalber bei jedem so operierten Patienten mit Levothyroxin zu überbrücken. 4-12 Monate nach einer subtotalen Schilddrüsenresektion sollte nach einer 4-wöchigen Levothyroxinpause entschieden werden, wer einer lebenslangen Metaphylaxe bedarf (137, 157). Eine sichere Abklärung wird durch die Bestimmung des basalen TSH oder des TRH- Testes mit einem sensitiven Assay möglich (20, 157). Bei diesem individuell differenzierten Vorgehen könnte bei bis zu 80 % der subtotal strumaresezierten Patienten auf eine ständige Levothyroxingabe verzichtet werden (20, 137). Es liegen allerdings noch keine Langzeitstudien in diesem Nachsorgeschema vor. Außerdem ist zu bedenken, daß nach tierexperimentiellen Befunden normale TSH-Spiegel auf jodverarmte Schilddrüsenstrumigen wirken. Deshalb sollte wenigstens der alimentäre Jodmangel behoben werden, wenn schon kein Levothyroxin als Rezidivprophylaxe gegeben wird (49, 65, 137, 163, 182).

Während Jod bei der primären Strumaprophylaxe - z.B. in den Schulen - in größeren Abständen appliziert wird, hat sich beim Levothyroxin zur Rezidivprophylaxe auch die Depot-Form, die wöchentliche Einmaldosis von 1 - 2 mg, unter Aufsicht 1/2 Std. vor der Mahlzeit verabreicht, im Krankenhaus Wangen bewährt - persönliche Mitteilung Schmidt -.

Auf lange Sicht kann die Bundesrepublik mit der endemischen Struma nur fertig werden, wenn sich eine effektive Prophylaxe der Jodmangelkrankheit durchsetzt (49, 72, 83, 137, 140, 163).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der Anteil des szintigraphisch kalten Knotens an der Knotenstruma und die Zahl der kalten Knoten nimmt mit dem Alter kontinuierlich zu. Der kalte Knoten kommt beim weiblichen Geschlecht, bei dem die Schilddrüsenkrankheiten bevorzugt auftreten, mehr als dreimal so oft vor wie bei Männern. Zwischen solitären und multiplen Knotenstrumen scheint hinsichtlich der Malignitätsrate kein wesentlicher Unterschied zu bestehen. Eine exakte Angabe der Malignitätsrate ist schwierig, da das operierte Patientengut vorausgewählt ist. Bezogen auf die Gesamtzahl der Operierten betrug der Malignomanteil des kalten Knotens 4,26 %, bei Berücksichtigung der nicht knotig umgebauten Schilddrüsen 4,8 %.

Aufgrund der retrospektiven statistischen Analyse mit Auswertung des Krankengutes von 805 Patienten, die wegen unterschiedlicher Schilddrüsenerkrankungen in den Jahren 1976 - 1985 operiert wurden, hat sich die kombinierte Anwendung von Szinti-, Sonographie und Feinnadelaspirationszytologie bei der Stellung der Operations-Indikation bewährt. Die Kombination von Szinti- und Sonographie erlaubt differentialdiagnostische Abwägungen zur Pathogenese eines Schilddrüsenknotens und die gezielte Indikationsstellung zur FNP unter sonographischer Sicht. Bei 7 von 76 Pat. mit einer sonographisch umschriebenen Echoarmut und szintigraphisch kalten Knoten ergab die Operationshistologie das Vorliegen eines Malignoms. 132 Patienten mit Struma nodosa, szintigraphisch "kalten" und sonographisch echogleichen- oder echodichten Strukturen zeigten bei der histologischen Aufarbeitung regressive Veränderungen, aber keine Malignität. Aufgrund dieser Ergebnisse sollten bei der Struma nodosa Szinti- und Sono-

graphie kombiniert eingesetzt werden. Die Szintigraphie erlaubt die Beurteilung der Funktion von Knoten und damit die Abgrenzung von funktionell aktivem Gewebe - szintigraphisch "warm" bzw. "heiß"- gegenüber funktionell inaktivem Gewebe - szintigraphisch "kalt"-. Sonographisch können Größe, Kontur und Struktur der Knoten beurteilt und Rückschlüsse auf Malignität, Regressionen, Zysten und fokale Entzündungen gezogen werden.

Die Feinnadelaspirationszytologie trägt als technisch einfache, den Patienten wenig belastende und ökonomische Methode entscheidend dazu bei, die Zahl der Schilddrüsenoperationen wegen eines szintigraphisch kalten Knotens in einer Struma zu verringern. Die Punktionszytologie, zur Abklärung von nodösen Strumen durchgeführt, sprach bei 11 Patienten (2%) von 506 Feinnadelbiopsien für einen bösartigen Schilddrüsentumor, ein Befund, der sich histologisch bestätigte.

Die ergänzende Anwendung der 3 Untersuchungsverfahren - Szinti-, Sonographie und FNP - hat sich in der praeoperativen Diagnostik bewährt. Die Zahl der Operationen aus " diagnostisch-prophylaktischer " Indikation sollte auf ein Mindestmaß reduziert werden können. Die Lokalisation von operationsbedürftigen Schilddrüsenläsionen kann entscheidend verbessert, die Operationsstrategie praeoperativ festgelegt und ein funktionsorientiertes Vorgehen ermöglicht werden. Besonders der Malignomverdacht ist in dem Maße zu erhärten, daß aufwendige Schnellschnittuntersuchungen während der Strumaresektion gerechtfertigt erscheinen. Auf diese Weise kann dem Patienten ein maligner "Zufallsbefund" und damit ein Zweiteingriff erspart werden.

Das Schilddrüsenfunktionsszintigramm bleibt im Zeitalter der Sonographie bei jedem palpatorisch

und sonographisch nachzuweisenden Herdbefund unverzichtbarer Bestandteil einer Schilddrüsenuntersuchung. Bei szintigraphischem Verdacht auf ein kompensiertes autonomes Adenom wird zur Sicherung der Diagnose ein Suppressionsszintigramm notwendig.

Im Mittelpunkt der postoperativen Behandlung steht die Problematik der Rezidivprophylaxe mit Schilddrüsenhormonen, die im Falle einer hypothyreoten Stoffwechsellage zu einer echten Substitutionstherapie wird. Die Funktion der Restschilddrüse zeigt eine große Variationsbreite und ist abhängig vom Ausmaß der Gewebereduktion, von der Beschaffenheit des Restschilddrüsen Gewebes -z.B. regressiven Veränderungen-, dem eventuellen Vorhandensein autonomer Restparenchymanteile und der funktionellen Kapazität des Schilddrüsenrestes.

In der Literatur der letzten Jahre gibt es bezüglich der postoperativen Maßnahmen unterschiedliche Standpunkte. Neben den Vertretern der generellen Nachbehandlung mit Schilddrüsenhormonen (137, 163, 174) gibt es Autoren, die eine individuelle Entscheidung befürworten, die allerdings einen größeren diagnostischen Aufwand erfordert (20, 149, 157). Zusätzlich existieren Überlegungen, postoperativ Jod einzusetzen, nachdem bei der Strumagenese der intrathyreoidale Jodgehalt das Strumawachstum stärker beeinflussen soll als TSH, das wahrscheinlich keinen Wachstumsfaktor für die Schilddrüse darstellt (54, 86, 105, 182).

Legenden der Tabellen und Abbildungen

Tab. 1:

Aufschlüsselung der 805 schilddrüsenoperierten Patienten nach präoperativer Diagnostik und Indikation zur chirurgischen Intervention. Der überwiegende Teil der Patienten - 563 = 69,93 % - wurde dem Chirurgen wegen knotig umgebauter Strumen, mit gravierender mechanischer Beeinträchtigung der Halsorgane und zur histopathologischen Abklärung überwiesen.

280 Pat. = 34,78 % hatten eine funktionelle regionale Schilddrüsenautonomie entwickelt - kompensiertes bzw. dekompenziertes autonomes Adenom.

Die Diagnose Schilddrüsenentzündung war nur ausnahmsweise Anlaß für eine Operation. Die Anzahl der Pat. mit Immunerhyperthyreose lag mit 37 bei 4,59 %.

Tab. 2:

Die Zahl der Patienten mit sogenannten kalten und heißen Knoten nahm mit dem Lebensalter zu und erreichte im 6. Lebensjahrzehnt mit 21,1 % bzw. 16,1 % einen Häufigkeitsgipfel. Diese Relation verschob sich zu Gunsten der autonomen Adenome in allen Lebensjahrzehnten. Die Zahl der Schilddrüsenmalignompatienten nahm ebenfalls mit dem Lebensalter zu.

Tab. 3:

Bei 280 Patienten mit regionaler funktioneller Autonomie waren zusätzlich bei 106 Patienten szintigraphisch kalte Knoten nachzuweisen.

Abb. 1:

Von den 106 Patienten mit autonomen Adenomen hatten 84 einen, 20 zwei und 2 drei kalte Knoten.

Abb. 2:

Bei 339 Patienten - 60 % - war eine Struma vom Schweregrad II - Schilddrüse sicht- und tastbar entschieden vergrößert - nachzuweisen.

Nur 5 Patienten - 1 % - wurden mit einer Struma vom Schweregrad I operiert - Schilddrüse vergrößert tastbar, sichtbar bei Dorsalflexion des Halses. Die Zahl der mehrfach kalten Knoten nahm mit dem Lebensalter zu.

Abb. 3:

Bei 563 Patienten waren szintigraphisch kalte Knoten nachzuweisen. 406 Patienten zeigten einen, 125 zwei und 32 drei kalte Knoten.

Abb. 4:

Bezogen auf die Altersgruppen zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied in der Häufigkeit szintigraphisch kalter Knoten bis zur 6. und in der 9. Lebensdekade. Im 7. und 8. Lebensjahrzehnt war der Anteil szintigraphisch kalter Knoten bei weiblichen Strumapatienten größer als bei männlichen.

Tab. 4:

Der Häufigkeitsgipfel lag bei dem gesamten Patientengut im 6., bei den Malignompatienten im 7. und 8. Lebensjahrzehnt.

Tab. 5:

Die Gesamtzahl der Malignompatienten betrug 27, bezogen auf 805 Patienten 3,35 %, in Relation zu den 563 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten 4,8 %. Bei Berücksichtigung der 3 Malignompatienten ohne szintigraphisch faßbaren knotigen Umbau waren es bei 24 Patienten 4,3 %.

Indikationen zur Schilddrüsenoperation bei 805 Patienten

	n
1. Immunogene Hyperthyreose vom Typ Basedow	37
2. Hyperthyreote Knotenstruma	45
3. Kompensiertes, nicht hyperthyreotes autonomes Adenom	104
4. Kompensiertes hyperthyreotes autonomes Adenom	48
5. Dekompensiertes, nicht hyperthyreotes autonomes Adenom	58
6. Dekompensiertes hyperthyreotes autonomes Adenom	70
7. Schilddrüsenentzündungen	61
8. Diffuse Struma	11
9. Struma mit sogenannten "kalten Knoten"	563
10. Tumorerdacht	30
11. Struma maligna	27

Überschneldungen durch Doppeldiagnosen z.B. Entzündungen mit knotigem Umbau

Tab. 2

RELATIVE HÄUFIGKEIT DER VERSCHIEDENEN SCHILDDRÜSENKNOTEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM ALTER
BOZOGEN AUF DAS GESAMTE SCHILDDRÜSENPATIENTENGUT

Alter	Schilddrüsen- Patientengesamt- Zahl n=805 =100%		Knotenstruma gesamt kalt + heiß n=737 =91.6%		heiße Knoten		kalte Knoten		mit kalten Knoten n=24 =2.98%		Malignome gesamt n=27 =3.35%	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<30	87	10.8	81	10.1	25	3.1	60	7.5	0	0	1	0.12
30-40	147	18.3	130	16.2	59	7.3	93	11.6	1	0.12	1	0.12
40-50	177	22.0	157	19.5	55	6.8	121	15.0	3	0.37	3	0.37
50-60	182	22.6	170	21.1	67	8.3	130	16.1	6	0.75	6	0.75
60-70	142	17.6	133	16.5	54	6.7	99	12.3	7	0.87	7	0.87
>70	70	8.7	66	8.2	20	2.5	60	7.5	7	0.87	9	1.12

Autonome Adenome und sog. kalte Knoten bezogen auf die Strumagrösse

Strumagrösse	I	I-II	II	II-III	III
Aut. Adenome	n= 22	n= 136	n= 103	n= 14	n= 5
0 kalte Knoten	86.4%	80.2%	43.7%	7.1%	
1 kalter Knoten	13.6%	19.1%	47.6%	35.8%	20.0%
2 kalte Knoten			8.7%	50.0%	80.0%
3 kalte Knoten		0.7%		7.1%	
Gesamt	100%	100%	100%	100%	100%

(n= 280 → Zahl der Patienten mit funktioneller Autonomie. 106 dieser Patienten weisen zusätzlich "kalte Knoten" auf.)

Malignomrate der kalten Knoten (uni- und multinodulär
n=563 =100%) in Abhängigkeit vom Lebensalter

Alter	Populations Anteil n	%	Kalte Knoten solitär	Kalte Knoten multiple	histologisch gesichert maligne	%tualer Altersgruppenanteil
<30	60	10.7	0	0	0	0.00
30-40	93	16.5	0	1	1	1.08
40-50	121	21.5	2	1	3	2.48
50-60	130	23.0	4	2	6	4.62
60-70	99	17.6	3	4	7	7.07
>70	60	10.7	5	2	7	11.67

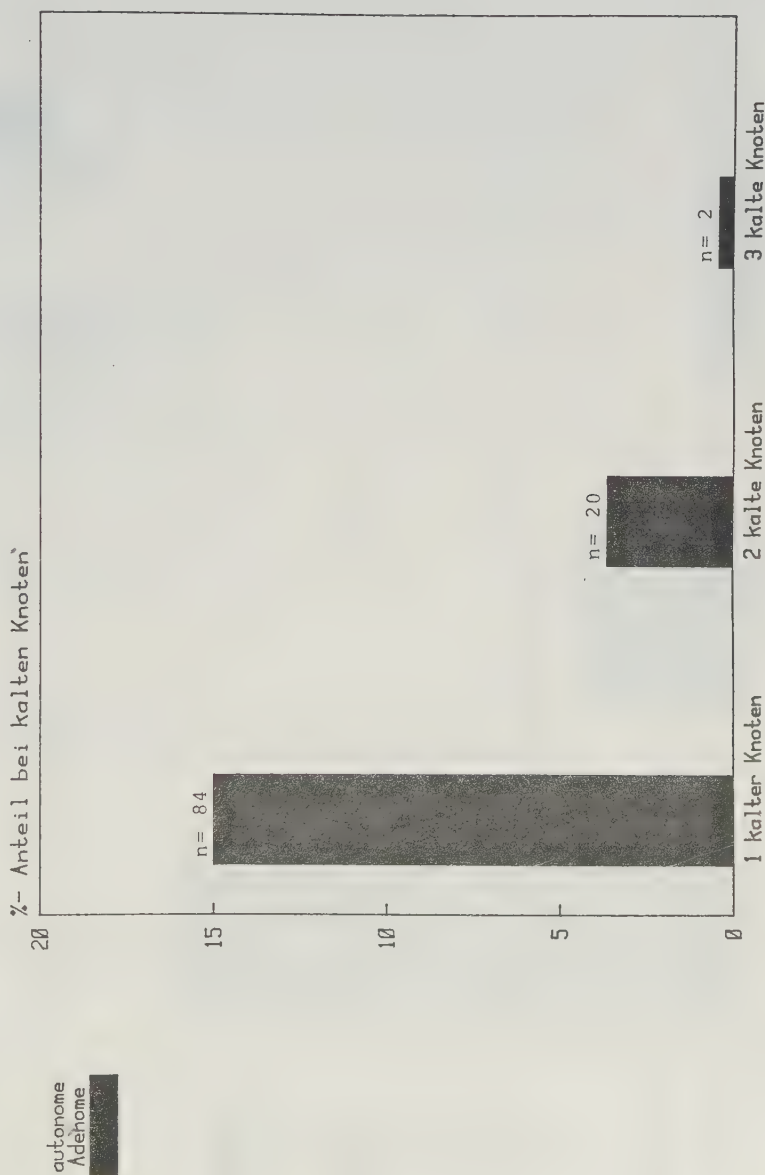
Malignomrate bezogen auf Knotenstrumen und
histologisch untersuchten kalten Knoten

Anzahl	histologisch gesichert maligne n= 24	histologisch gesichert benigne n= 539
563 = 100%	4.3%	95.7%

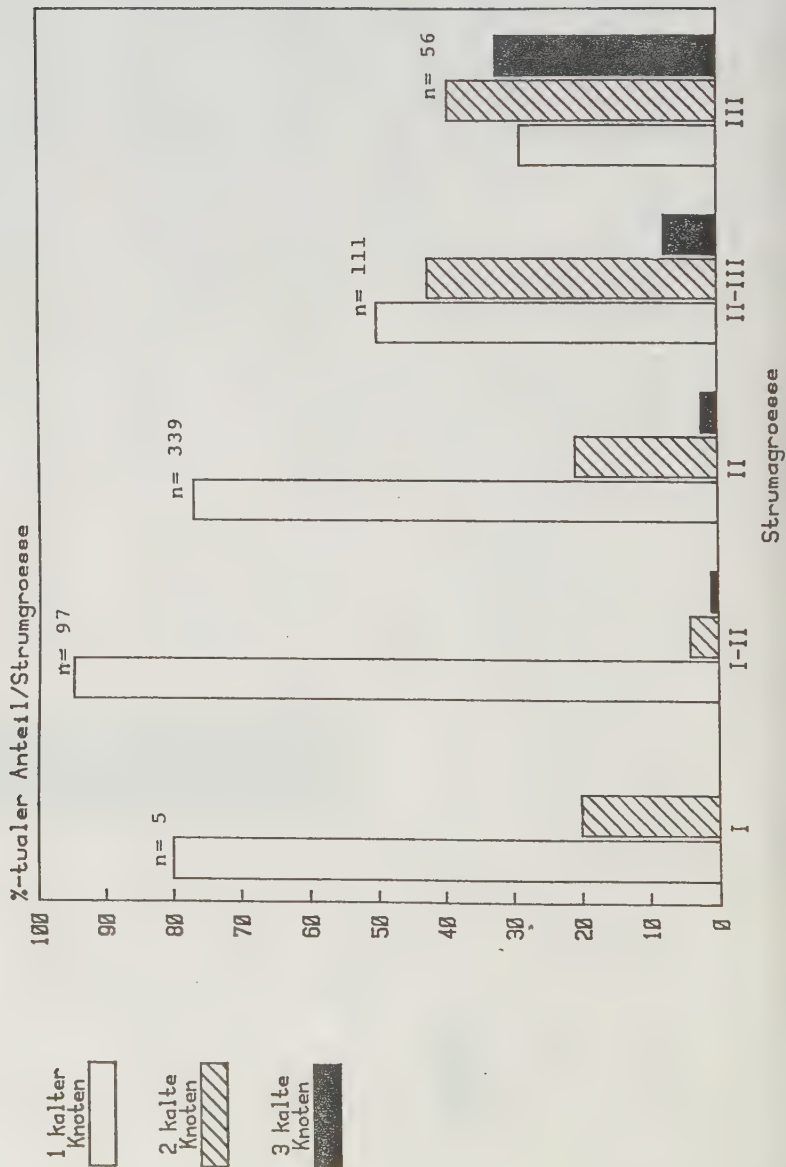
Gesamtzahl der Malignompatienten n= 27 (4.8%)
Malignomanteil bei kalten Knoten n= 24 (4.3%)

Abb. 1

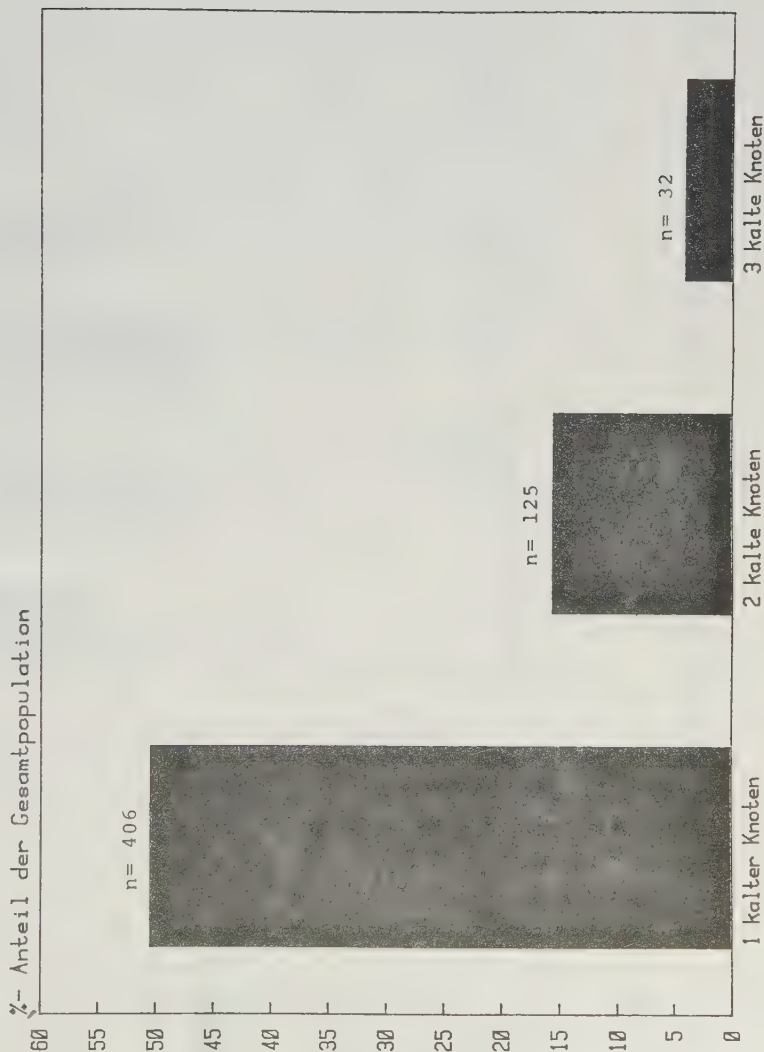
Anteil autonomer Adenome (n= 106) bei szintigraphisch nachgewiesenen sogenannten "kalten Knoten" (n= 563)



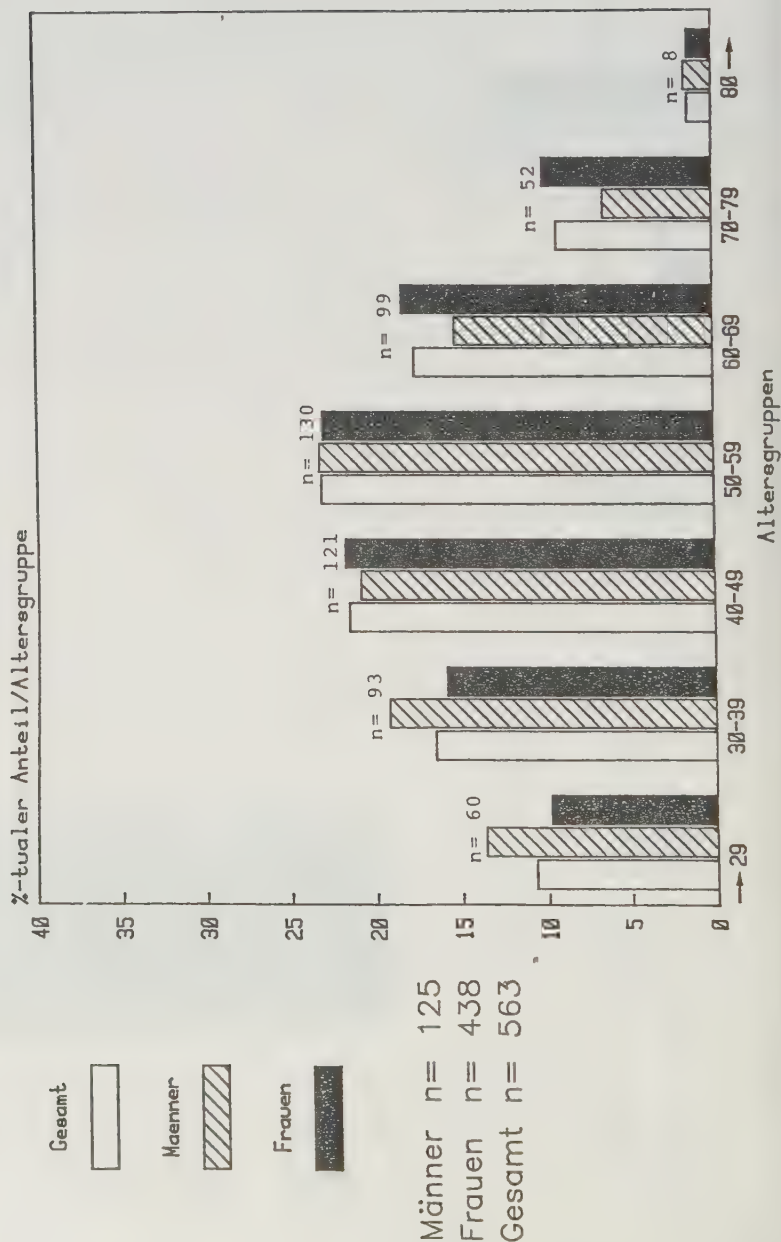
Von 805 Patienten waren bei 563 Patienten szintigraphisch sogenannte "kalte Knoten" nachweisbar



Anteil szintigraphisch nachgewiesener sogenannten
"kalten Knoten" ($n=563$) in der Gesamtpopulation ($n=805$)



Verteilung der sogenannten "kalten Knoten" auf die einzelnen Altersgruppen



L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Albrecht, J.
Effekte von Lithium auf die Schilddrüse
Inn. Med. 7, 69-75 (1980)
2. Amino, N., H. Mori, Y. Iwatani, O. Tanizawa,
M. Kawashima, I. Tsuge, K. Ibaragi, Y. Kumahara,
K. Miyai
High prevalence of transient post-partum thyrotoxi-
cosis and hypothyroidism
N. Engl. J. Med. 306, 849-852 (1982)
3. Arnold, J., S. Pinsky, U.Y. Ryo, L. Frohman,
A. Schneider, , M. Favus, M. Stachura, M. Arnold,
M. Colman
^{99m}Tc-pertechnetate thyroid scintigraphy in
patients predisposed to thyroid neoplasms by prior
radiotherapy to the head and neck
Radiology 115, 653-657 (1975)
4. Atkins, H.L., T.F. Budinger, E. Lebowitz,
A.W. Ansari, M.W. Greene, , R.G. Fairchild,
K.J. Ellis
Thallium 201 for Medical Use.
Part 3: Human Distribution and Physical Imaging
Properties
J. Nucl. Med. 18, 133-140 (1977)
5. Bähre, M.
Der negative TRH-Test bei euthyreoter Struma und
euthyreotem autonomen Adenom
Inauguraldissertation der Medizinischen Fakultät
Göttingen (1977)
6. Barth, J.D., W.H. Bakker, G. Hennemann
Discrepancies between iodine and technetium thyroid
scintigraphy
JAMA 240, 463-464 (1978)
7. Batsakis, J.G., R.H. Nishiyama, R.W. Smidt
Sporadic goiter syndrome; a clinico-pathologic
analysis
Amer. J. clin. Path. 39, 241-251 (1963)
8. Bauer, F.K., W.E. Goodwin, R.L. Libby, B. Cassen
Visual delineation of thyroid glands in vivo
J. Lab. Clin. Med. 39, 153-158 (1952)
9. Baum, K., Chr. Reiners, W. Wiedemann, H.A. Müller,
W. Börner
Differentialdiagnose von Schilddrüsenknoten
Dtsch.med.Wschr. 108, 1359-1364 (1983)

10. Bech, K., S. Nistrup Madsen
Thyroid adenylate cyclase stimulating immunoglobulins in thyroid diseases
Clin. Endocrinol. (Oxf.) 11, 47-58 (1979)
11. Becker, W., W. Börner
Stellenwert der Sonographie in der Schilddrüsen-
diagnostik
Nuklearmedizin 9, 27-42 (1986)
12. Beckers, C., F. Delange
Iodine deficiency
in: Stanbury, J.B., B.S. Hetzel (Eds)
Endemic goiter and endemic cretinism
Wiley, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, 199-217
(1980)
13. Bergfeld, W.
Gesetzmäßiges Verhalten in der Verbreitung der
endemischen Struma in Südbaden
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 57, 138-139 (1951)
14. Berkhoff, M., E. Ungeheuer
Muß der kalte Knoten weiterhin als absolute
Operationsindikation gelten ?
Chirurg 50, 222-226 (1979)
15. Berkhoff, M., Th. Böttger, E. Ungeheuer
Kalte Knoten und Feinnadelpunktion vor Schild-
drüsenoperationen
Diagnostik (München) 18, 26-28 (1985)
16. Berkhoff, M., H. Wacha, H. Becker, E. Ungeheuer,
O. Cloos
Zufallsbefund: Das kleine, differenzierte Schild-
drüsenkarzinom
Chirurg 54, 94-97 (1983)
17. Böcker, W., H. Dralle
Morphogenese und histologische Entwicklung der
bland Struma
Therapiewoche 31, 1525-1538 (1981)
18. Börner, W., M. Lautsch, M. Moll, W. Roman
Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knotens" im
Schilddrüsenszintigramm
Med. Welt 17, 892-897 (1965)
19. Börner, W.
Methoden zur Diagnostik des Solitärknotens der
Schilddrüse
Med. Welt 27, 1611-1617 (1976 b)

20. Börner, W.
Zur Rezidivprophylaxe der blanden Struma nach
operativer Therapie
in: Schilddrüse 1981
Scriba, P.C., K.H. Rudorff, B. Weinheimer (Hrsg.)
Georg Thieme, 345-351 (1982)
21. Börner, W., W. Becker
Stellenwert von Szintigraphie, Sonographie und
Zytologie in der Diagnostik von Schilddrüsen-
krankheiten
Krankenhausarzt 4, 277-283 (1985)
22. Bohnet, H.G., K. Fiedler, F.A. Leidenberger
Subclinical hypothyroidism and interfertility
Lancet 2, 1278 (1981)
23. Boivin, J.-M.
Histoire d'un épanchement péricardique récidivant
assèche par l'extrait thyroïdien
Arch. Mal. Coeur 38, 289-292 (1945)
24. Bolk, J.H., J.W.F. Elte, J.K. Bussemaker, A. Haak,
D. Van der Heide
Thyroid-stimulating immunoglobulins do not cause
non-autonomous, autonomous, or toxic multinodular
goitres
Lancet 2, 61-63 (1979)
25. Brown, R.S., I.M.D. Jackson, S.L. Pohl, S. Reichlin
Do thyroid-stimulating immunoglobulins cause
non-toxic and toxic multinodular goitre?
Lancet 1, 904-906 (1978)
26. Bubenhöfer, R., Chr. Hedinger
Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung der
Jodsalzprophylaxe
Schweiz.Med.Wochenschr. 107, 733-741 (1977)
27. Bürgi, H., J. Geiser, H. Rösler, H. Studer
Die verkannte Hyperthyreose beim Spitalpatienten
Schweiz. Med. Wochenschr. 108, 1257-1262 (1978)
28. Bürgi, H.
Pathophysiologie des euthyreoten Kropfes
Therapiewoche 30, 962-970 (1980)
29. Bürgi, H., H. Baumgärtner, G. Steiger
Gibt es eine obere Verträglichkeitsgrenze der
alimentären Jodzufuhr ?
Schweiz. Med. Wochenschr. 112, 2-7 (1982)
30. Campbell, H., W.R.S. Doll, J. Letchner
The incidence of thyroid cancer in England and
Wales
Brit.med.J. 2, 1370-1378 (1963)

31. Carney, M.W.P., S. Macleod, B.F. Sheffield
Thyroid function screening in psychiatric in-patients
Br. J. Psychiatry 138, 154-156 (1981)
32. Cuello, C., P. Correa, H. Eisenberg
Geographic pathology of thyroid cancer
Cancer 23, 230-239 (1969)
33. DeGroot, L.J.
Thyroid physiology; endocrine and neural relationships
in: DeGroot, L.J., G.F. Cahill, W.D. Odell, L. Martini, J.T. Potts, D.H. Nelson, E. Steinberger, A.I. Winegrad (Eds.)
Endocrinology
Grune and Stratton
New York-London-Toronto-Sydney-San Francisco, 373-386 (1979)
34. Delamere, J.P., D.L. Scott, D.D. Felix-Davies
Thyroid dysfunction and rheumatic diseases
J.R. Soc. Med. 75, 102-106 (1982)
35. Delange, F.
Endemic goitre and thyroid function in Central Africa
Karger
Basel-München-Paris-London-New York-Sydney (1974)
36. Delange, F.M., A.M. Ermans
Endemic goiter and cretinism. Naturally occurring goitrogens
in: Hershman, J.M., G.A. Bray (Eds.)
The thyroid
Pergamon Press
Oxford-New York-Toronto-Sydney-Paris-Frankfurt, 415-451 (1979)
37. De Long, R.P., D.R. Coman, J. Zeidman
The significance of low calcium and high potassium content in neoplastic tissue
Cancer, 718-721 (1950)
38. DeMaeyer, E.M., F.W. Lowenstein, C.H. Thilly
The control of endemic goitre
World Health Organization, Geneva 1979
39. De Visscher, M., C. Beckers, B. De Crombrughe, J.P. Herveg
Is there any fundamental difference between endemic and sporadic non-toxic goitre ?
Acta Endocrinol. (Copenh) 45, 365-369 (1964)

40. De Visscher, M., A. Burger
Evaluation of thyroid function; diagnostic
procedures in thyroid diseases
in: De Visscher, M. (Ed)
The thyroid gland
Raven Press, New York, 169-214 (1980)
41. Dhon, G.
Drüsen mit innerer Sekretion
in: Eder, M., P. Gedigk (Hrsg)
Lehrbuch der Allgem. Pathologie und der Patholog.
Anatomie, 31. Auflage
Springer, 439-474 (1984)
42. Dittrich, J., B. Erhardt, W. Rexroth, G. Spaan,
U. Stein
Reversibles Sinusknotensyndrom bei Hyperthyreose
Herz-Kreislauf 10, 372-378 (1978)
43. Dobyns, B.M., F. Maloof
Study and treatment of 199 cases of carcinoma of the
thyroid with radioactive iodine
J.Clin.Endocr. 11, 1323-1328 (1951)
44. Droese, M.
Zytologische Erfassung follikulärer Schilddrüsen-
Karzinome durch Feinnadelpunktion
Med.Klinik 71, 908-913 (1976)
45. Droese, M.
Methodische Gesichtspunkte und Treffsicherheit der
Feinnadelpunktion der Schilddrüse
Der Nuklearmediziner 2, 111-119 (1979)
46. Droese, M.
Aspirationszytologie der Schilddrüse
Schattauer: Stuttgart-New York (1979)
47. Emrich, D., F. Hottenbacher, M. Bähre, A. Von Zur
Mühlen, R.-D. Hesch, J. Köbberling
Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen
Adenoms
Med. Klin. 72, 15-20 (1977)
48. Emrich, D.
Ergebnisse der Therapie mit Schilddrüsenhormonen
Therapiewoche 31, 1641-1649 (1981)
49. Emrich, D.
Der Einfluß von Jod auf die Schilddrüsenfunktion
Med. Klin. 77, 352-354 (1982)

50. Flatten, G.
Aufwendungen für Untersuchungsverfahren zur
Schilddrüsendiagnostik
Therapiewoche 30, 6369-6371 (1980)
51. Fouitilliet-Girardier, Ch.
Morphologie et morphometrie de l'adenome toxique
de la thyreoide
Virch. Arch. Abt. A Path. Anat. 355, 253 (1972)
52. Frey, K.W., M. Engelstädter
Kropfhäufigkeit und Trachealeinengung im poli-
klinischen Krankengut Münchens
MMW 118, 1555-1556 (1976)
53. Fukuchi, M., K. Tacibana, K. Kutawa, A. Nishi-Kawa,
K. Hyodo, E. Okamoto, K. Nagai
Thallium-201 Imaging in Thyroid Carcinoma-Appearance
of a Lymph-node Metastasis
J. Nucl. Med. 19, 195-196 (1978)
54. Gärtner, R.
Strumatherapie mit Schilddrüsenhormon oder Jodid
Dtsch.med.Wschr. 112, 987-989 (1987)
55. Gaitan, E.
Goitrogens in the etiology of endemic goiter
in: Stanbury, J.B., B.S. Hetzel (Eds)
Endemic goiter and endemic cretinism
Wiley, New York-Chichester-Brisbane-Toronto,
219-263 (1980)
56. Galvan, G., G.B. Pohl, I. Skerbisch
Die Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei
4555 Patienten eines Strumaendemiegebietes
Schweiz. Med. Wochenschr. 106, 1247-1251 (1976)
57. Genssenjäger, E., M. Grosjean
Die Bedeutung der Ultraschalluntersuchung zur
adäquaten Resektion bei benigner und bei maligner
Struma
Schweiz.Med.Wochenschr. 117, 270-277 (1987)
58. Georgii, A.
Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse
Verh. dtsch. Ges. Path. 61, 191-208 (1977)
59. Gerdes, H.
Die Behandlung von Kranken nach Schilddrüsen-
operationen
Internist 17, 270-275 (1976)

60. Gray, R.S., J.W. Irvine, A.D. Toft, J. Seth,
E.H.D. Cameron, B.F. Clarke
Unrecognised thyroid failure in diabetes mellitus
J. Clin. Lab. Immunol. 2, 221-224 (1979)
61. Green, M.F.
Endocrine disorders in the elderly
Br. Med. J. 1, 232-236 (1974)
62. Grumme,
Zur Therapie von Morbus Basedowii, Myxoedem,
Kretinismus und Gebirgskropf. Hyper- und
Hypothyreoidismus ?
Berliner Klin. Wschr. 51, 737-739 (1914)
63. Haas, J.P., K.J. Schmidt, R. Wolf
Vergleichende szintigraphische Untersuchungen der
Schilddrüse mit Na¹³¹I und ^{99m}Tc-Per technetat
in: Hoffmann, G., K.E. Scheer (Hrsg)
Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik
Schattauer, Stuttgart, 163-170 (1967)
64. Haas, J.P., K.J. Schmidt, R. Wolf
Erfahrungen mit der Schilddrüsenszintigraphie unter
Verwendung von ^{99m}Tc-Per technetat
RÖFO 109, 222-226 (1968)
65. Habermann, J., H.G. Heinze, K. Horn, R. Kantlehner,
I. Marschner, J. Neumann, P.C. Scriba
Alimentärer Jodmangel in der Bundesrepublik Deutsch-
land
Dtsch. med. Wschr. 100, 1937-1945 (1975)
66. Hackenberg, K., D. Reinwein
Diagnose des Myxödem-Koma
Dtsch. med. Wschr. 103, 1224-1225 (1978)
67. Hall, R., J. Anderson, G.A. Smart, M. Besser
Klinische Endokrinologie
Hippokrates, Stuttgart (1978)
68. Haubold, H.
Kropf und soziale Struktur
Med. Klin. 45, 388-394 (1950)
69. Hautau, H., H. Walla
Vergleichende Untersuchung diagnostischer Verfahren
bei der Schilddrüsenuntersuchung
Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der
Universität Hamburg (1976)
70. Hedinger, Chr.E., L.H. Sobin
Histological typing of thyroid tumors
In: International histological classification of
tumors
WHO, Genf (1974)

71. Hehrmann, R.
Klinik und Therapie der Hypothyreose des Erwachsenen
Int. Welt 3, 423-433 (1980)
72. Hehrmann, R.
Physiologie und Pathophysiologie des intrathyroidalen Jodstoffwechsels
Therapiewoche 31, 1478-1502 (1981)
73. Hehrmann, R.
Problemfälle bei der Behandlung der Hypothyreose
Therapiewoche 32, 1040-1046 (1982)
74. Heinze, H.G., P.C. Scriba
Struma maligna: Endokrinologie und Diagnostik
Chirurg 47, 422-427 (1976)
75. Hengst, W., H. Fasshauer, E. Bell, H.D. Buchinger
Epidemiologische Untersuchungen über die Strumacharakteristik in der Bundesrepublik Deutschland
Med. Welt 30, 1463-1467 (1979)
76. Hengst, K., H. Wagner, U. Gerlach
Zur Diagnose und Therapie von Hyperthyreose und Hypothyreose im höheren Lebensalter
Tempo medical 7, 20-25 (1980)
77. Henschke, P.J., R.W. Pain
Thyroid disease in a psychogeriatric population
Age Ageing 6, 151-155 (1977)
78. Hepp., K.D.
Psychiatrische und neurologische Störungen bei Schilddrüsenerkrankungen
Wien. Klin. Wschr. (Suppl.94) 90, 14-17
(1978)
79. Herold, R.
Die Wertigkeit der Aspirationspunktion in der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen, insbesondere des Schilddrüsenmalignoms
Dissertation, Würzburg (1979)
80. Heuer, L.J.
Gleichzeitiges Vorkommen von Diabetes mellitus und Hyperthyreose
Ther. Ggw. 121, 252-258 (1982)
81. Hintze, G.
Diagnostik, Klinik und Prognose der Hyperthyreose im höheren Lebensalter
Inauguraldissertation des Fachbereichs Medizin
Göttingen (1981)

82. Hirsch, H., R. Maier, P. Pfannenstiel, P. Ehscheidt, Chr. Utech
Stellenwert der Sonographie bei der Diagnostik der Struma maligna
3. Internat. Schilddrüsensymposion, Innsbruck/Österreich (1982)
83. Hötzel, D., K. Pietrzik, M. Thomas
Jodversorgung in der Bundesrepublik Deutschland
Ernährungs-Umschau 23, 244-249 (1976)
84. Hofstädter, F., W. Schollian, S. Unterkircher
Die Feinnadelaspirationszytologie der Schilddrüse
Ergebnisse und kritische Bewertung
Wien.Klin.Wschr. 22, 748-751 (1979)
85. Horst, W.
Radiojoddiagnostik von Struma und Schilddrüsenkrebs
In: Schienz, H.R., H. Holthausen (Hrsg.)
Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Krebsforschung
Thieme, Stuttgart (1959)
86. Hüfner, M., R. Wahl, B. Müller, M. Grußendorf, H.D. Röher
Untersuchungen zur Frage der Rezidivprophylaxe nach Operation euthyreoter Strumen und autonomer Adenome
In: Weinheimer, B., J. Jung, B. Bloebel (Hrsg)
Schilddrüse 1977
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 49-62 (1978)
87. Hunnikin, C., F.O. Wood
Iodization of salt
in: Stanbury, J.B., B.S. Hetzel (Eds)
Endemic goiter and endemic cretinism
Wiley, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, 497-512 (1980)
88. Hunziker, H.
Der Kropf, eine Anpassung an jodarme Nahrung
Francke, Bern 1915
zitiert nach Merke, F.
Geschichte und Ikonographie des endemischen Kropfes und Kretinismus
Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 55, (1971)
89. Ikejiri, K., T. Yamada, H. Ogura
Age-related glucose intolerance in hyperthyroid patients
Diabetes 27, 543-549 (1978)
90. Joseph, K., J. Mahlstedt, U. Welcke
Die Beeinflussung der thyreoidalen ^{99m}Tc -Pertechnetaufnahme (TcTU) durch therapeutische und diagnostische Suppression
Comp. news nucl. Med. 10, 22-28 (1979 a)

91. Joseph, K., J. Mahlstedt, U. Welcke
Hyperthyreose-Risiko: Früherkennung und Abschätzung
durch Szintigrammauswertung
Diagnostik 12, 19-22 (1979 b)
92. Kempken, K., E. Bayer-Pietsch
Aussagekraft der Punktionszytologie im Rahmen der
nuklearmedizinischen Strumadiagnostik
Der Nuklearmediziner 3, 267-274 (1980)
93. Kind, H.P.
Die Häufigkeit der Struma maligna im Sektions- und
Operationsgut des Pathologischen Institutes der
Universität Zürich von 1900 bis Mitte 1964
Schweiz.Med.Wochenschr. 96, 560-568 (1966)
94. Klein, E., P.C. Scriba, C.R. Pickardt
Die blande Struma
in: Oberdisse, K., E. Klein, D. Reinwein
Die Krankheiten der Schilddrüse
2. Auflage
Thieme, Stuttgart-New York, 493-529 (1980)
95. Klusmann, G.W.
Der Kropf bei Wehrpflichtigen der Bundesrepublik
Deutschland
Inauguraldissertation, Universität Düsseldorf
(1975)
96. Knappe, G., V. Hesse
Zum Problem der Struma und der Jodprophylaxe in
der DDR
Deutsche Gesundheitsw. 35, 1536-1540 (1980)
97. Koch, G., K.D. Heer, B. Rauchenberger
Rezidivstruma mit und ohne Rezidivprophylaxe
Med. Welt 29, 1787-1789 (1978)
98. Koch, G., K. De Heer, R. Montz, W. Böcker
Chirurgische Indikation zur Schilddrüsenbehandlung
Z.F.A. (Stuttgart) 55, 624-626 (1979)
99. Köbberling, J., G. Hintze, H.C. Blosser, H. Dirks,
D. Emrich, G. Mayer, H. Schicha
Diagnostische Probleme der Hyperthyreose im
höheren Lebensalter
Dtsch. med. Wschr. 106, 973-978 (1981)
100. Köbberling, J.
Definition, Vorkommen, Häufigkeit und Manifesta-
tionsfaktoren der endemischen und sporadischen
Struma
Therapiewoche 31, 1473-1477 (1981)

101. Köbberling, J.
Kritische Komplikationen bei Hypothyreose
Therapiewoche 32, 1626-1631 (1982)
102. Krüskemper, H.L., K. Joseph, J. Köbberling,
D. Reinwein, H. Schatz, F.J. Seif
Klassifikation der Schilddrüsenerkrankheiten
Int. Welt 8, 47-49 (1985)
103. Kujath, P., Chr. Reiners, W. Spiegel, W. Börner
Indikationsstellung und operative Strategie
beim kalten Strumaknoten
Langenbecks Arch.Chir. 369, 199-202 (1986)
104. Lang, W., Z. Atay
Zytologische und histologische Differentialdiagnose
des kalten Schilddrüsenknotens, chirurgische
Endokrinologie
Thieme, Stuttgart-New York, 69-77 (1983)
105. Leisner, B., B. Henrich, D. Knorr, R. Kautlehner
Effect of iodide treatment on iodide concentration
and volume of endemic non-toxic goitre in childhood
Acta endocr. (Kbh)108, 44-48 (1985)
106. Lewinski, A.
Pituitary is not required for the compensatory
thyroid hyperplasia
Horm. Res. 15, 189-197 (1981)
107. Lietz, H., W. Böcker
Schilddrüse
in: Pathologie der endokrinen Organe
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York,
295-416 (1981)
108. Löhrs, U., W. Permanetter, F. Spelsberg,
M. Beitingner
Das Schilddrüsenkarzinom im bayerischen Struma-
Endemiegebiet
Klin.Wochenschr. 58, 415-424 (1980)
109. Löhrs, U., W. Permanetter
Aspirationszytologie der Schilddrüse
Bayer. Intern. 3, 2-6 (1981)
110. Löwhagen, T., J.A. Linsk
Aspiration biopsy cytology of the thyroid gland
In: Liñsk, J.A., S. Franzen (Ed.):
Clinical Aspiration Cytology
Lippincott, Philadelphia, 61 (1983)

111. Lydtin, H., G. Lohmöller
Betarezeptorenblocker
Aesopus, Lugano-München (1977)
112. Mall, T., J.J. Staub, N. Schaub, D. Burckhardt
Atrioventrikulärer Block nach Carotisdruck bei
Hypothyreose
Dtsch.med.Wschr. 106, 1538-1541 (1981)
113. Maier, R.
Ultraschalldiagnostik der Schilddrüse
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 272
(1984)
114. Maiscy, M.N.
Methods of investigation in the diagnosis and
management of thyroid carcinoma
World J.Surg. 5, 49-54 (1981)
115. Matovinovic, J., M.A. Child, M.Z. Nichaman,
F.L. Trowbridge
Iodine and endemic goiter
in: Dunn, J.T., G.A. Medeiros-Neto (Eds)
Endemic goiter and cretinism: continuing threats
to world health
Pan American Health Organization - WHO
Scientific Publication No. 292, Washington (1974)
116. McCarrison, R.
Observations on endemic goitre in the Chitral and
Gilgit valleys
Lancet 1, 1110 (1906)
117. McCarrison, R.
Adventures in research
Trans. Med. Soc. Lond. 60, 46-71 (1937)
118. McLaren, E.H., W.D. Alexander
Goitrogens
Clin. Endocrinol. Metabol. 8, 129-144 (1979)
119. Means, J.H., L.J. DeGroot, J.B. Stanbury
The thyroid and its diseases
The Blakiston Division, McGraw-Hill
Book Company Inc., New York-Toronto-London (1963)
120. Medeiros-Neto, G.A.
General nutrition and endemic goiter
in: Stanbury, J.B., B.S. Hetzel (Eds)
Endemic goiter and endemic cretinism
Wiley, New York-Chichester-Brisbane-Toronto,
269-283 (1980)

121. Meissner, W.A., S. Warren
Tumors of the thyroid gland
In: Atlas of Tumor Pathology II/4,
Armed Forces Institute of Pathology, Washington
D.C. (1969)
122. Meng, W., S. Meng
Fehlidiagnose bei Hypothyreose
Deutsche Gesundheitsw. 23, 1301-1306 (1968)
123. Meng, W., S. Meng, R. Hampel, M. Ventz, A. Zeisler
Ergebnisse der Schilddrüsenhormontherapie bei
blander Struma
Z.ges.inn.Med. 37, 540-546 (1982)
124. Mertz, D.P., B. Koch
Störungen der Jodisation bei endemischem Kropf in
Südbaden
Med. Welt 26, 283-287 (1975)
125. Miller, J.M.
Plummer's disease: an overview
J. Mol. Med. 4, 3-6 (1980)
126. Miloni, E., H. Studer
Functional and morphologic particularities of the
autonomous follicles in human goiters
J. Mol. Med. 4, 7-20 (1980)
127. Mortensen, J.D., L.B. Woner, W.A. Benett
Gross and microscopic findings in clinically normal
thyroid glands
J.Clin.Endocrinol.Metab. 15, 1270-1280 (1955)
128. Müller, H.-A.
Möglichkeiten und Grenzen der Feinnadelbiopsie in
der Diagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen
Bd. 56 der Schriftenreihe der Bayerischen Landes-
ärztekammer, München, 89 (1981)
129. Müller, H.W., S. Böcker, C. Schneider
Sonographisch geführte Feinstanzbiopsie der
Schilddrüse
Dtsch.med.Wschr. 110, 168-174 (1985)
129. Nagataki, S.
Iodine-induced goiter: effects of high iodine
intake on thyroid function
in: Hershman, J.M., G.A. Bray (Eds)
The thyroid
Pergamon Press, Oxford-New York, Toronto-Sydney-
Paris-Frankfurt, 453-464 (1979)

130. Nelson, R.L., H.W. Wahner, C.A. Gorman
Rectilinear thyroid' scannings as a predictor of malignancy
Arch. Intern. Med. 88, 41-44 (1978)
131. Oddie, T.H., D.A. Fisher, W.M. McCahey,
C.S. Thompson
Iodine intake in the United States: a reassessment
J. Clin. Endocrinol. Metab. 30, 659-665 (1970)
132. Olbricht, T., T. Schmitka, G. Benker,
W. Mellinghoff, D. Reinwein
Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen in einer
Feldstudie
14. Tagung der Sektion Schilddrüse, Lübeck (1982)
133. Pfannenstiel, P.
Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse
Med. Welt 27, 2119-2125 (1976)
134. Pfannenstiel, P.
Schilddrüsenkarzinom, Diagnose und Differential-
diagnose
Münch.med.Wschr. 123, 1350-1354 (1981)
135. Pfannenstiel, P., H. Hirsch
Sonographische Befunde beim Knotenkropf
Chirurgische Endokrinologie
Thieme, Stuttgart - New York, 59-69 (1983)
136. Pfannenstiel, P.
Wertigkeit der Sonographie bei der Diagnostik von
Schilddrüsenknoten
in: Rothmund/Kümmerle (Hrsg.)
Chirurgie endokriner Organe
Urban u. Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore
181-195 (1986)
137. Pickardt, C.R., F. Erhardt, K. Horn, P. Lehnert,
P.C. Scriba
Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion bei
blander Struma, Rezidivstruma und zur Rezidiv-
prophylaxe nach Strumaresektion
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für
Innere Medizin
Bergmann Verlag München, 1352-1355 (1974)
138. Pickardt, C.R.
Differentialdiagnose des tastbaren Schilddrüsen-
knotens
in: Rothmund/Kümmerle (Hrsg.)
Chirurgie endokriner Organe, Urban u. Schwarzenberg
157-159 (1986)

139. Polzien, P., A. Dietz, H. Tilch
Hyperthyreose, "Neurose" und Herzerkrankungen
Therapiewoche 27, 8685-8690 (1977)
140. Priller, J.
Jodidausscheidung im Urin und Monojodthyrosin-
belastungstest bei Strumapatienten
Inauguraldissertation der Med. Fakultät München
(1973)
141. Prinz, H., K.-H. Houcken, A. Kleinauf-Houcken,
H. Kuni, J.-H. Peter
Erreichbarkeit einer Schilddrüsenambulanz und
Ausprägung der endemischen Struma
Med. Welt 30, 1719-1722 (1979)
142. Querido, A., F. Delange, J.T. Dunn, R. Fierro-
Benitez, H.K. Ibbertson, D.A. Koutras, H. Perinetti
Definitions of endemic goiter and cretinism,
classification of goiter size and severity of
endemias, and survey techniques
in: Dunn, J.T., G.A. Medeiros-Neto (Eds)
Endemic goiter and cretinism: continuing threats to
world health.
Pan American Health Organization-WHO, Scientific
Publication 292, 267-272, Washinton (1974)
143. Quinn, J.L., M. Behinfar
Radioisotope scanning of the thyroid
JAMA 199, 920-924 (1967)
144. Rastogi, G.K., R.J. Dash, V. Kannan, M.K. Sinha
Plasma thyrotropin and its response to thyrotrophin
releasing hormone in endemic goitre
Clin. Endocrinol. (Oxf) 2, 153-156 (1973)
145. Reiners, C., A. Weber, K. Baum, W. Wiedemann,
E. Moll, W. Börner
Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung nach Resektion
blander Strumen
in: Scriba, P.C., K.H. Rudorff, E. Weinheimer (Hrsg)
Schilddrüse 1981
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 358-362 (1982)
146. Reiners, C., W. Becker, W. Spiegel, W. Börner,
H.-A. Müller
Schilddrüsendiagnostik: Nutzen von Sonographie,
Szintigraphie und Punktionszytologie für die Praxis
Int.Welt 10, 294-316 (1986)
147. Reinwein, D., K. Hackenberg
Ungewöhnlich hohe Jodausscheidung bei Hyper-
thyreosen aus einem Jodmangelgebiet
Schweiz. Med. Wochenschr. 106, 377-380 (1976)

148. Reinwein, D.
Kretinismus und kongenitale Hypothyreose
in: Oberdisse, K., E. Klein, D. Reinwein
Die Krankheiten der Schilddrüse, 2. Auflage
Thieme, Stuttgart-New York, 472-492 (1980)

149. Reinwein, D.
Die erworbene Hypothyreose: Differenzierte
Diagnostik und Therapie
Diagnostik 15, 386-396 (1982 b)

150. Reiser, H.H., K.J. Schmidt, G. Rothenbuchner
Zur Häufigkeit von Schilddrüsenveränderungen bei
Erstuntersuchungen nach dem Jugendarbeitsschutz-
gesetz
in: Pickardt, C.R., H. Schleusener, B. Weinheimer
(Hrsg)
Schilddrüse 1983
Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York, 562-571
(1984)

151. Reiser, H.H., K.J. Schmidt, G. Rothenbuchner,
S. Labouvie
Zur Häufigkeit von Schilddrüsenerkrankungen im
bayerisch-badenwürttembergischen Allgäu
in: Pickardt, C.R., H. Schleusener, B. Weinheimer
(Hrsg)
Schilddrüse 1983
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 524-534
(1984)

152. Riccabona, G.
Die endemische Struma
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1972)

153. Riccabona, G.
Über die mögliche Bedeutung endogener Faktoren bei
der Entstehung endemischer Strumen
Therapiewoche 24, 2344-2348 (1974)

154. Ridgway, E.C., F. Maloof, D.D. Federman
Rationale Therapie der Schilddrüsenunterfunktion
Internist (Berlin) 18, 221-228 (1977)

155. Riek, M., H. Kohler, M.P. König, H. Bürgi,
H. Studer
Zur Pathogenese des Knotenkropfes
Therapiewoche 24, 2332-2342 (1974)

156. Robinson, W., J. Chopra, R. De Leon, C. Hunnikin,
J. Matovinovic, A. Pardo
Iodization of salt
in: Dunn, J.T., G.A. Medeiros-Neto (Eds)
Endemic goiter and cretinism: continuing threats
to world health
Pan American Health Organization-WHO, Scientific
Publication 292, 276-277, Washington (1974)

157. Röher, H.D., P. Goretzki, R.A. Wahl
Operative Therapie der blanden Struma
Therapiewoche 31, 1631-1637 (1981)
158. Röher, H.D., R.A. Wahl
Der kalte Schilddrüsenknoten
Dtsch. Med. Wochenschr. 106, 657-662 (1981)
159. Rudorff, K.-H., U. Fahrenkrog, K. Jahnke
Schilddrüsenenerkrankungen im Alter
Teil 1: Hyperthyreose
Fortschr. Med. 99, 1236-1246 (1981 a)
160. Rudorff, K.H., U. Fahrenkrog, K. Jahnke
Schilddrüsenenerkrankungen im Alter
Teil 2: Hypothyreose, blande Struma, Schilddrüsenmalignome
Fortschr. Med. 99, 1747-1752 (1981 b)
161. Sachdeva, H.S., J.D. Wig, S.M. Bose,
G.C. Chowdhary, B.N. Dutta
The solitary thyroid nodule
Br. J. Surg. 61, 368-370 (1974)
162. Scriba, P.C.
Epidemiologische Einteilung der endemischen Struma
Dtsch. Med. Wochenschr. 99, 299-300 (1974)
163. Scriba, P.C.
Probleme des Jodmangels bzw. des Jodexzesses
Therapiewoche 34, 2718-2721 (1984)
164. Spiegel, W., K. Baum, Chr. Reiners, W. Börner,
H.-A. Müller
Die Operationsindikation szintigraphisch kalter
Strumaknoten in Abhängigkeit vom klinischen,
szintigraphischen, sonographischen und
zytologischen Befund
Dtsch.med.Wschr. 111, 173-176 (1986)
165. Stanbury, J.B.
Factors which may alter the epidemiology of endemic
goiter
Acta Endocrinol. (Copenh-Suppl) 179, 9-10 (1973)
166. Stanbury, J.B., A.M. Ermans, B.S. Hetzel,
E.A. Pretell, A. Querido
Endemic goitre and cretinism: public health
significance and prevention
WHO Chron. 28, 220-228 (1974)
167. Stanbury, J.B., B.S. Hetzel
Endemic goiter and endemic cretinism
Wiley, New York-Chichester-Brisbane-Toronto(1980)

168. Studer, H., H.R. Hunziker
Ätiologie, Pathogenese und Diagnostik des Kropfes
Helb. Chir. Acta 44, 699-707 (1977)
169. Studer, H., H. Bürgi, M.P. König
Die klinische Bedeutung der "sub- oder präklinischen" Hyperthyreose
Schweiz. Med. Wochenschr. 108, 2029-2033 (1978 b)
170. Studer, H., F. Ramelli
Simple goiter and its variants: euthyroid and hyperthyroid multinodular goiters
Endocr. Rev. 3, 40-61 (1982)
171. Schenck, U.
Stellenwert der Punktionszytologie in der Schilddrüsendiagnostik
Med. Welt 34, 521-522 (1983)
172. Schleusener, H., K. Joseph, J. Mahlstedt, P. Kotulla, U. Bogner, B. Wenzel, H. Meinhold
Unterscheidung der immunogenen diffusen hyperthyreoten Struma (M.Basedow) von der Struma mit disseminiertem autonomen Gewebe - vorläufige Ergebnisse
Comp. news nucl. Med. 10, 222-226 (1979)
173. Schmidt, K.-J., G. Rothenbuchner, H.H. Reiser, K. Diehl, H. Schuster, K. Lagemann, U. Herzberg
Klinische Erfahrungen und therapeutische Ergebnisse bei 3956 Strumapatienten
Therapiewoche 23, 4201-4215 (1980)
174. Schmidt, K.-J., G. Rothenbuchner, H.H. Reiser, H. Schuster, U. Herzberg
Die kausale Therapie der primär-blanden Struma
Dtsch.med.Wschr. 106, 1762-1763 (1981)
Dtsch. Med. Wochenschr. 106, 1762-1763 (1981)
175. Schmidt, K.-J., G. Rothenbuchner, B. Lechner, H.H. Reiser, H. Glaess
Schilddrüsenerkrankungen: Auswertung und Diagnostik mit computerunterstützter Formulierungstechnik
Diagnostik 15, 996-1004 (1982)
176. Schou, M.
Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit
Thieme, Stuttgart-New York (1980)
177. Schütt, P., H. Muche, U. Gallenkamp, H.J. Lehmann
Reversible Funktionsstörungen peripherer Nerven bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen
E.E.G. - E.M.G. 10, 101-105 (1979)

178. Thalmann, A.
Die Häufigkeit der Struma maligna am Berner
Pathologischen Institut von 1910 - 1950 und ihre
Beziehung zur Jodprophylaxe des endemischen Kropfes
Schweiz.Med.Wochenschr. 84, 473-478 (1954)
179. Tunbridge, W.M.G.
Is hypothyroidism causing your patient's lethargy ?
Geriatrics 36, 79-88 (1981)
180. Van Uitert, R.L., L.M. Russakoff
Hyperthyroid chorea mimicking psychiatric disease
Am. J. Psychiatry 136, 1208-1210 (1979)
181. Wagner, R.
Punktionszytologie der Schilddrüse aus der Sicht
des Zytopathologen
in: Rothmund, M., F. Kümmerle (Hrsg.)
Chirurgie endokriner Organe
Urban u. Schwarzenberg München, 214-217 (1986)
182. Wahl, R.A., K. Joseph, M. Hüfner, U. Welcke,
K. Herbert, J. Nitschke, H.D. Röher
Zur Funktion des Regelkreises nach Operation
blander und autonomer Knotenstrumen - Effekt post-
operativer Jodsubstitution
in: Scriba, P.C., K.H. Rudorff, B. Weinheimer
(Hrsg)
Schilddrüse 1981
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 352-357 (1982)
183. Walthard, B.
Der Gestaltwandel der Struma maligna mit Bezug auf
die Jodprophylaxe des Kropfes
Schweiz.Med.Wochenschr. 93, 809-814 (1963)
184. Wegelin, C.
Die Schilddrüse
in: Henke, Ed.F., O. Lubarsch (Hrsg)
Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie
und Histologie
Springer Verlag Berlin (1926)
185. Wenzel, K.W.
Der TRH-Test zur rationellen und rationalen
Schilddrüsendiagnostik
Dtsch. med. Wschr. 104, 229-234 (1979)
186. Wespi, H.J.
Ursachen, Entstehung und Verhütung des endemischen
Kropfes
MMW 98, 1150-1157 (1956)
187. Westermarck, B., F.A. Karlsson, O. Walinder
Thyrotropin is not a growth factor for human
thyroid cells in culture
Proc. Natl. Acad. Sci USA 76, 2022-2026 (1979)

188. Wiedemann, W., Chr., Reiners
Die Differentialdiagnose des echoarmen Knotens der
Schilddrüse
Dtsch.med.Wschr. 107, 1972-1975 (1982)
189. Windeck, R., W. Hager, D. Reinwein
Sinustachykardie nach Implantation eines elek-
trischen Schrittmachers wegen bradykarder
Rhythmusstörung
Dtsch. med. Wschr. 101, 48-50 (1976)
190. Zambelis, N., S. Unterkirchner, F. Hofstädter,
G. Riccabona
Muß jeder kalte Schilddrüsenknoten operiert
werden ?
Z.F.A. (Stuttgart) 55, 1369-1372 (1979)
191. Zukschwerdt, L., V. Bay, H.D. Franke, R. Montz,
C. Schneider
Die maligne Struma
Chirurg 39, 163-168 (1968)

LEBENS LAUF

Am 23.06.1948 wurde ich in Wangen im Allgäu als Sohn der Eheleute Else Krapf, geb. Rubitschu und Otto Krapf geboren.

Von 1955 - 1969 besuchte ich die Volks- und Oberschule, nach dem Abitur 1969 - 1972 die Finanzschule in Ludwigsburg und studierte 1972 - 1977 Betriebswirtschaft an der Ludwig-Maximilian-Universität München.

Den entscheidenden Impuls, meine Berufsausbildung an der Medizin zu orientieren, erhielt ich durch die schwere Krankheit und den Tod meines Vaters 1975.

1983 bestand ich die dritte ärztliche Prüfung an der TU in München und erhielt im gleichen Jahr die Approbation.

Von Januar 1984 bis Februar 1985 arbeitete ich als Arzt in Ecuador bei Inversiones Andinas und war hauptsächlich mit der Drogenproblematik befaßt.

Vom 15. März bis 30. September 1985 hospitierte ich im Kreiskrankenhaus Wangen bei Herrn Dr. Schmidt in der Radiol. und Nuklearmed. Abteilung, beschäftigte mich mit der Diagnostik und Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen und begann die Dissertationsarbeit.

Seit Oktober 1985 bin ich im Drogenentzug und einem Zentrum für Raucherentwöhnung in München tätig.

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. Permanetter danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Chefarzt Dr. K-J. Schmidt für seinen fachlichen Rat und seine großzügige Unterstützung. Herrn M. Chrostek, Isny-Neutrauchburg, danke ich für die Anfertigung der Abbildungen und Tabellen.

